Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die prognostische Bedeutung von Östrogenrezeptoren für das Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
LUCIA KEULEN, geb. Scheffold
aus Ehingen

1984

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Die prognostische Bedeutung von Östrogenrezeptoren für das Mammakarzinom

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
LUCIA KEULEN, geb. Scheffold
aus Ehingen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Kummer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Hettich

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG 1

2. PROBLEMSTELLUNG 3

2.1. Historischer Überblick 3

2.2. Östrogenrezeptor als prognostischer Faktor 5

2.3. Therapie 7

2.3.1. Endokrine Behandlungsverfahren 7

2.3.2. Chemotherapie 8

3. KRANKENGUT 1o

3.1. Klinische Stadieneinteilung 1o

3.2. Histologie 12

3.3. Therapie 13

3.3.1. Vorbehandlung 13

3.3.2. Operationsmethode 14

3.3.3. Nachbehandlung 14

Radiatio 14

3.3.4. Hormontherapie 15

3.3.5. Chemotherapie 16

3.4. Nachuntersuchungen 16

4. LABORMETHODE 17

5. ERGEBNISSE 23

5.1. Allgemeiner Teil 23

5.1.1. Altersverteilung 23

5.1.2. Menostatus 25

5.1.3. Klinisches Stadium 25
5.1.4. Klinisches Stadium und Menostatus 26
5.1.5. Histologische Befunde 27
5.1.6. Häufigkeit eines malignen Zweittumors 28
5.2. Spezieller Teil 28
Primärkarzinome 28
5.2.1. Rezeptoranalyse 29
5.2.2. Rezeptorbefund und Alter 3o
5.2.3. Rezeptorbefund und Menostatus 34
5.2.4. Rezeptorbefund und Histologie 34
5.2.5. Rezeptorbefund und klinisches Stadium 36
5.2.6. Rezeptorbefund und Lymphknotenbefall .. 37
5.3. Metastasierende Karzinome 39
5.3.1. Rezeptoranalyse 39
5.3.2. Rezeptorbefund und Menostatus 4o
5.3.3. Rezeptorbefund und freies Intervall ... 4o
5.3.4. Rezeptorbefund und klinisches Stadium 42
5.3.5. Rezeptorbefund und Lymphknotenbefall .. 47
5.3.6. Metastasenlokalisation 48
5.3.7. Überlebenszeit 48
5.3.8. Sterberaten und klinisches Stadium 52

6. DISKUSSION 53

7. ZUSAMMENFASSUNG 63

8. LITERATURVERZEICHNIS 64

1. Einleitung

Das Mammakarzinom ist mit 22% das häufigste aller Malignome der Frau. In der BRD sterben etwa 16% der Frauen an diesem Leiden (NAGEL, WANDER 1981).

Die Morbidität nimmt weltweit zu, was sich auch in den Sterbeziffern niederschlägt (FRENTZEL-BEYME et al. 1979). Ebenso scheint die Krebsgefährdung für die weibliche Brustdrüse heute bereits in jüngeren Jahren einzusetzen (OESER, KOEPPE 198o).

Für die Prognose gilt als entscheidend wichtig, ob bereits eine Lymphknotenmetastasierung eingetreten ist oder nicht, da Heilungsaussichten derzeit nur bestehen, wenn noch keine Generalisierung stattgefunden hat. Andernfalls bietet sich nur die Möglichkeit der palliativen Therapie.

Diese beruht hauptsächlich auf operativen oder medikamentösen Eingriffen in den Hormonhaushalt und auf der Anwendung cytostatischer Substanzen.

Der Erstellung von prognostischen Kriterien hinsichtlich der Ansprechbarkeit eines Tumors auf eine bestimmte Therapie galt schon seit vielen Jahren große Aufmerksamkeit. Lange waren jedoch nur klinische und histologische Kriterien wie Zelltypus und freies Intervall als Selektionsparameter ausschlaggebend.

Mit der Erforschung der biochemischen Grundlagen der Interaktion Hormon-Zelle, sowie von Rezeptorproteinen gewannen diese bei der Festlegung von Therapieplänen zunehmend an Bedeutung.

Die Vorstellung darüber, daß ein Zusammenhang zwischen Brustkrebs und Hormonstoffwechsel vorliegen muß, besteht bereits seit 1836, als Sir Astley Cooper Korrelationen zwischen dem Tumorwachstum und dem Menstruationszyklus feststellte (COOPER 1836).

Schinzinger machte 1889 auf dem 18. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie den Vorschlag, noch menstruierende Frauen mit Mammakarzinom vor der Ablatio zu ovarektomieren, da sich aufgrund seiner Erfahrungen die Prognose des Mammakarzinoms um so schlechter gestalte, je jünger die Frauen seien (SCHINZINGER 1889).

Beatson berichtete unabhängig davon und auf dem Hintergrund ganz anderer Überlegungen von einer entscheidenden Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch Ovarektomie bei zwei Patientinnen. Seiner Vermutung nach lag der Grund der malignen Entartung der Brustdrüse in der abortiven Milchsekretion. Diese sollte durch die Kastration verhindert werden (BEATSON 1896).

Das Verfahren der Kastration ist zwar in den folgenden Jahrzehnten gelegentlich von englischen und französischen Chirurgen angewandt worden, blieb jedoch bis zum Anfang der 5o-er Jahre größtenteils unbeachtet.

Durch tierexperimentelle Grundlagenuntersuchungen wurde die Annahme von Zusammenhängen zwischen Hormonen und Brustkrebs mehr und mehr untermauert.

So konnten LATHROP und LOEB 1916 die Entstehung eines Mammakarzinoms bei tumorbelasteten Mäusen durch Ovarektomie verhindern, und LACASSAGNE löste durch Östrogeninjektionen bei tumorbelasteten Mäuserassen ein Mammakarzinom aus.

2. Problemstellung

2.1. Historischer Überblick

In den 3o-er Jahren berichteten dann Ulrich und Loeser über günstige Resultate nach Anwendung von Testosteron beim Mammakarzinom der Frau (LOESER 1939).

Huggins und Mitarbeiter bestätigten später mehrfach, daß eine Reihe von Karzinomen, unter anderem das Mammakarzinom, hormonabhängig sind (HUGGINS, BERGENSTAL 1951 und 1952, HUGGINS, DAO 1954, HUGGINS 1956).

1967 beschrieb Jensen erstmals einen Östrogenrezeptor im Zytoplasma einiger Mammakarzinomzellen und wies darauf hin, daß Patientinnen mit nachweisbaren Östrogenrezeptoren im Tumorgewebe besser auf endokrine Behandlungsverfahren ansprachen als diejenigen ohne entsprechende Rezeptoren (JENSEN et al. 1967, JENSEN, SUZUKI et al. 1967, JENSEN, BLOCK et al. 1971).

Mc Guire veröffentlichte im Jahre 1975 die Ergebnisse eines internationalen Symposiums, welches einen Überblick über den damaligen Ergebnisstand hinsichtlich der Östrogenrezeptoren beim Mammakarzinom bot (Mc GUIRE, CARBONE, VOLLMER 1975).

Er stellte folgende Hypothesen auf:

1. Normale Zellen der Brustdrüse enthalten an Zytoplasma oder Zellmembran gebundene Rezeptoren für jedes der Hormone, die Wachstum und Funktion der Brustdrüse beeinflussen.

2. Bei maligner Transformation verbleiben alle oder ein Teil der Rezeptoren in der Zelle.
Bei gleichbleibendem Rezeptorbestand kann die Zelle

weiterhin potentiell durch hormonelle Einflüsse wie eine normale Zelle gesteuert werden.
Gehen die Rezeptoren als Reaktion auf die maligne Entartung verloren, wird die Zelle von zirkulierenden Hormonen nicht mehr erkannt und entzieht sich deren Kontrolle.

3. Die Abwesenheit spezifischer Rezeptoren im Tumorgewebe könnte so hormonale Autonomie bedeuten und dazu beitragen, die rund 7o% der Mammakarzinompatientinnen zu finden, die nicht auf eine Hormontherapie ansprechen.

Bevor man den Rezeptorstatus zur Beurteilung des voraussichtlichen Erfolges einer ablativen Hormontherapie heranzog, galt ein langes rezidivfreies Intervall als Zeichen der Hormonabhängigkeit des Tumors. An großen Kollektiven von nahezu 5oo Patientinnen konnte gezeigt werden, daß ungefähr 65% der rezeptorpositiven Karzinome auf endokrine Maßnahmen ansprachen, demgegenüber nur 7% der rezeptornegativen. Ähnliche Ergenisse wurden vielfach bestätigt (Mc GUIRE, HORWITZ, PEARSON et al. 1977).

Walt richtete 1976 als erster die Aufmerksamkeit auf den prognostischen Wert der Östrogenrezeptorenanalyse beim metastasierenden Mammakarzinom (WALT, SIGHAKOWINTA et al. 1976). Diese eigenständige prognostische Bedeutung wurde von Knight für die operablen Formen des Mammakarzinoms unterstrichen, und zwar unabhängig von endokrinen Eingriffen (KNIGHT, LIVINGSTON, GREGORY, Mc GUIRE 1977).

2.2. Östrogenrezeptor als prognostisches Kriterium

Die Bedeutung des Rezeptorstatus als prognostisches Kriterium hinsichtlich der Ansprechrate auf endokrine oder Chemotherapie beim Mammakarzinom wurde bereits dargelegt.

Im Jahre 1975 entspann sich eine Diskussion darüber, ob dem Rezeptorstatus auch eine prognostische Bedeutung hinsichtlich des freien Intervalls und der Überlebenszeit zukomme. Mc Guire veröffentlichte zunächst eine umfassende Studie, der ein Dutzend Krebsforschungszentren auf der ganzen Welt angeschlossen waren, aus der weder eine schlüssige Korrelation zwischen freiem Intervall und Rezeptorstatus noch zwischen Remissionsdauer und Höhe des Rezeptorgehaltes hervorging (Mc GUIRE 1975).

Im selben Jahr berichtete er in einer eigenen Studie, daß der Rezeptorgehalt nicht mit dem Lymphknotenbefall korreliere, und er so auch nicht auf die Länge des freien Intervalls schließen lasse (Mc GUIRE, PEARSON, SEGALOFF 1975).

Demgegenüber betrachtete er 1978 die Abwesenheit von Östrogenrezeptoren als prognostisch ungünstige Faktoren im Hinblick auf das freie Intervall (Mc GUIRE 1978, Mc GUIRE, HORWITZ, ZAVA et al. 1978).

Entsprechend berichtete Walt von längeren Überlebenszeiten bei rezeptorpositiven Patientinnen, die nicht in Abhängigkeit zum klinischen Stadium zu stehen schienen (WALT, SINGHAKOWINTA et al. 1976).

In der Zwischenzeit mehrten sich die Stimmen, die von klaren Vorteilen für rezeptorpositive Patientinnen hinsichtlich der Prognose, und zwar unabhängig von

Alter, Lymphknotenbefall, Histologie und klinischem Stadium reden (KNIGHT, LIVINGSTON et al. 1977, KNIGHT et al. 1977, HARTVEIT et al. 198o, KEES 198o).

Am Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen sollte überprüft werden, ob sich diese Aussagen dort ebenfalls bestätigen lassen.

2.3. Therapie

2.3.1. Endokrine Behandlungsverfahren

Es scheint, als ob ein optimales Behandlungsverfahren für Mammakarzinome noch nicht gefunden worden ist. Bedeutende Fortschritte hinsichtlich der Heilungsrate sind in den letzten Jahrzehnten nicht erzielt worden (NOLTENIUS 1981).

Der größte Anteil der Mammakarzinome ist durch die Primärbehandlung nicht kurabel, da bereits eine disseminierte Erkrankung mit hohem Rezidivrisiko vorliegt (FISHER 1977, JUNGI u. SENN 1978).

Nachdem ADAIR und Mitarb. 1949 bei einem großen Krankengut männliche Sexualhormone mit Erfolg angewandt hatten, stellten jahrzehntelang endokrine Behandlungsverfahren die einzige Möglichkeit dar, ein Mammakarzinom im Stadium der Metastasierung überhaupt zu beeinflussen.

Die endokrine Therapie kann eingeteilt werden in Maßnahmen zur Ausschaltung körpereigener, das Karzinomwachstum fördernder Hormone (Ovarektomie, Adrenalektomie, Hypophysektomie), in eine zuführende Hormontherapie androgener Hormone und eine Therapie mit Hormonantagonisten bzw. Östrogenantagonisten.

Die endokrinen Behandlungsverfahren haben durch mehrere Entwicklungen an Bedeutung gewonnen:

1. bessere Selektionsmöglichkeit durch Einsatz der Steroidhormonrezeptoranalyse (Mc GUIRE, CARBONE, SEARS et al. 1975),
2. Einführung antiöstrogener Substanzen,
3. nur 6o - 7o% der Patientinnen sprechen auf Chemotherapie an (MAASS, JONAT 198o).

Mc GUIRE (1978), HEUSON und LECLERQ (1975) wiesen nach, daß die Höhe des Rezeptorgehaltes mit der Ansprechrate auf endokrine Therapie, welcher Art auch immer, korreliert.

Zwischen 5o% und 6o% der rezeptorpositiven Patientinnen sprechen auf ablative oder additive Hormontherapie an, dagegen weniger als 1o% der rezeptornegativen Patientinnen (Mc GUIRE, CARBONE, SEARS et al. 1975).

Die Tatsache, daß trotz Abwesenheit von Östrogenrezeptoren noch 1o% auf eine Hormontherapie ansprechen, andererseits aber nur 5o% - 6o% bei den rezeptorpositiven, versucht man über viele Spekulationen, zuletzt über die Bestimmung von Progestinrezeptoren, näherzukommen (JONAT, MAASS 1978, WITTLIFF 198o).

Die endokrinen Behandlungsverfahren wurden durch den Einsatz der zytostatischen Chemotherapie mehr und mehr ergänzt. Erst die Polychemotherapie aber war in der Lage, höhere Remissionsraten zu erzielen, die Remissionsdauer hingegen blieb unbeeinflußt (MAASS, JONAT 198o).

2.3.2. Chemotherapie

Die experimentell ermittelten Bedingungen für größtmögliches Ansprechen eines Tumors auf Chemotherapie sind:

- hohe Tumorverdoppelungsrate mit großer Anzahl mitotischer Zellen zum Zeitpunkt der Behandlung,
- kleine Tumormasse,
- Homogenität der Tumorzellen.

Ein fortgeschrittenes Mammakarzinom erfüllt diese Kriterien kaum (SKIPPER 1971). Trotzdem spricht das Mammakarzinom auf viele zytostatische Substanzen mit verschiedenen Angriffspunkten an (CARTER 1976).

Im Augenblick ist es möglich, eine Tumorregression in 5o% - 75% durch Polychemotherapie nach verschiedenen Schemata zu erreichen. HENDERSON und CANELLOS (198o) fanden bei dieser Therapie eine mittlere Regressionsdauer von 8 - 1o Monaten und mittlere Überlebenszeiten nach Behandlungsbeginn von 14 - 18 Monaten.

Direkt vergleichende Studien zur Ansprechrate auf Chemotherapie in Korrelation zum Rezeptorstatus sind noch widersprüchlich (LIPPMAN et al. 1978, ALLEGRA et al. 1978, FRENNING et al. 1978, KIANG et al. 1978).

3. Krankengut

Die in dieser Studie vorgelegten Daten stammen von 176 Patientinnen, bei denen in den Jahren 1973 - 198o wegen maligner Veränderungen der Brust ein chirurgischer Eingriff vorgenommen wurde. Dieser erfolgte in der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen bei stationärem Aufenthalt.

Bei Durchsicht der Krankenblätter wurden über folgende Daten katamnestische Erhebungen durchgeführt:

1. klinisches Tumorstadium ,
2. histologischer Befund ,
3. axillärer Lymphknotenbefund ,
4. Seitenlokalisation ,
5. Operationsmethode und genauer Termin ,
6. prä- oder postoperative Bestrahlungsbehandlung ,
7. adjuvante Hormontherapie ,
8. Auftreten und Lokalisation von Metastasen ,
9. Überlebenszeiten und Todesursachen .

3.1. Klinische Stadieneinteilung

Eine klinische, das heißt präoperative Stadieneinteilung erfolgte nach dem TNM-System (SUSEMIHL 1975). Diese wurde vom späteren histologischen Befund nicht mehr beeinflußt.

Laut OESER (1979) ermöglicht diese Einteilung jedoch lediglich, Tumorbefunde statistisch zu registrieren und zu analysieren, erlaubt aber keine individuell prognostische Aussage.

Aus diesem Grunde wurde als zusätzliche Klassifizierung die Stadieneinteilung (stage grouping) der UICC (1974) zur Einteilung der Karzinompatientinnen herangezogen.

Hierbei werden vier klinische Stadien gleicher Prognose unterschieden, die aus nachstehender Tabelle 1 ersichtlich werden.

Stadium	T	N	M
I	$T_{1a/b}$	N_0/N_{1a} N_0/N_{1a}	M_0
II	$T_{1a/b}$ $T_{2a/b}$ $T_{2a/b}$	N_{1b} N_0/N_{1a} mit N_{1b}	M_0
III	alle T_3 alle T_4 alle T alle T	mit allen N mit allen N mit N_2 mit N_3	M_0
IV	alle T	alle N	M_1

Tab. 1 Stadieneinteilung bei Mammakarzinom (nach SUSEMIHL 1975).

3.2. Histologie

Die histologischen Befunde der Amputationspräparate sowie der entfernten regionären Lymphknoten wurden stets im Pathologischen Institut der Universität Tübingen erhoben.

Die Nomenklatur der dabei gestellten Diagnosen entspricht weitgehend der bis vor wenigen Jahren im deutschsprachigen Raum allgemein üblichen histologischen Typisierung der Mammakarzinome nach den Vorschlägen von v. ALBERTINI (1955) und wurde an die derzeit gültige Einteilung der WHO, die von SCARFF und TORLONI (1968) veröffentlicht wurde, angeglichen.

Das Vorgehen bei der Einteilung in histologische Typen war im Pathologischen Institut im genannten Untersuchungszeitraum einheitlich.

Im untersuchten Krankengut lagen weder ein Morbus Paget der Mamma noch Plattenepithelkarzinome oder Mammasarkome vor, so daß diese in der Aufstellung auch nicht berücksichtigt wurden.

Als Mischtyp wurden diejenigen Karzinome bezeichnet, bei denen kein eindeutig vorherrschender Zelltyp gefunden wurde.

So wurden im einzelnen folgende histologische Typen unterschieden:

1. einfaches solides Karzinom
2. szirrhöses Karzinom
3. Adenokarzinom
4. medulläres Karzinom
5. Gallertkarzinom
6. Milchgangskarzinom
7. Mischtyp

1. und 2. > infiltrating-carcinoma

5. —— mucous-carcinoma

6. —— papillary-carcinoma bzw. cribriform-carcinoma

Zu den Milchgangskarzinomen wurden alle Karzinome gerechnet, bei denen entweder ein rein intraduktales Wachstum oder ein eindeutig von den Milchgängen ausgehendes infiltrierendes Tumorwachstum mit noch sehr deutlich erkennbarer intraduktaler Komponente nachgewiesen werden konnte. Unter diese Gruppe fielen die Komedokarzinome und das Carcinoma cribrosum sowie die papillären Milchgangskarzinome.

Es wurde nun im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang mit dem Östrogenrezeptorstatus eine weitere Einteilung nach dem Differenzierungsgrad in folgende Klassen vorgenommen:

I undifferenzierte Karzinome:
1. einfaches solides Karzinom,
2. szirrhöses Karzinom,
3. medulläres Karzinom.

II Karzinome mit geringer struktureller Differenzierung:
Adenokarzinom.

III Karzinome mit höherer Differenzierung:
1. Milchgangskarzinom,
2. Gallertkarzinom.

3.3. Therapie

3.3.1. Vorbehandlung

Die untersuchten Patientinnen wurden sämtlich ohne Vorbehandlung strahlentherapeutischer, endokriner oder cytostatischer Art der Operation zugeführt.

In welchen Fällen von den prämenopausalen Patientinnen zuvor orale Antikonzeptiva eingenommen worden waren, konnte nachträglich nicht festgestellt werden.

3.3.2. Operationsmethode

Das operative Vorgehen in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen richtete sich bezüglich Indikationsstellung und Durchführung nach den Ausführungen von KOSLOWSKI (1976).

Der überwiegende Teil der Patientinnen unterzog sich nach histologischer Schnellschnittdiagnose in derselben Sitzung der eingeschränkten Radikaloperation mit Revision der Axilla, modifiziert nach Rotter-Halstedt bzw. PATEY (1948), die in einer Untersuchung von HANDLEY (1965) die gleichen Resültate erbracht hatte wie die klassische Radikaloperation.

In wenigen Fällen wurde aufgrund besonderer Umstände-wie eingeschränkte Operationsfähigkeit oder auf ausdrücklichen eigenen Wunsch der Patientin - eine einfache oder partielle Mastektomie durchgeführt.

3.3.3. Nachbehandlung

Radiatio

Da der Wert einer Strahlentherapie zumindest für die Senkung der Inzidenz von Lokalrezidiven unbestritten ist (JUNGI, SENN 1978), obwohl die Überlebensraten nach alleinigem radikalem chirurgischem Vorgehen unverändert bleiben (HAMELMANN et al. 1981, SCHEURLEN 1978), wurde im Regelfall bei den Patientinnen eine postoperative Strahlentherapie im Strahleninstitut der Universität Tübingen durchgeführt.

In Einzelfällen entfiel diese auf ausdrücklichen Wunsch der Patientin oder wegen Transportunfähigkeit.

Es erfolgte eine 4-Felder-Bestrahlung der lymphatischen Hauptabflußgebiete bis je 4o Gray (Gy), in einigen Fällen bis je 5o Gy, die im allgemeinen ausgezeichnet toleriert wurde.

3.3.4. Hormontherapie

Bei Generalisierung des Karzinoms wurden die Patientinnen an die onkologische Nachsorgeambulanz der medizinischen Klinik verwiesen und dort weiterbetreut.

Wie vielfach empfohlen (KUMMER 198o, NOWAKOWSKI 1978), wurde die Reihenfolge der Behandlungsmaßnahmen vom Menostatus abhängig gemacht.

Bei Patientinnen in der Prämenopause wurde zunächst eine Ovarektomie durchgeführt und je nach den weiteren klinischen Parametern eine antiöstrogene oder cytostatische Therapie angeschlossen.

Patientinnen in der Postmenopause mit prognostisch günstigen Parametern, wie positiven Östrogenrezeptoren, langsamem Tumorwachstum und günstiger Metastasenlokalisation erhielten zunächst eine alleinige Behandlung mit dem Östrogenantagonisten Tamoxifen in einer Dosierung von 2 x 1o mg/die. Dieses Vorgehen brachte in einer Untersuchung von KIANG und KENNEDY (1977) in einem Drittel der Fälle eine objektive Regression.

3.3.5. Chemotherapie

Bei Patientinnen mit kurzem freien Intervall, ungünstigen klinischen Parametern oder bei ungenügender Regression nach Hormontherapie wurde eine cytostatische Therapie nach dem CMF-Schema (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) durchgeführt.

3.4. Nachuntersuchungen

Mit wenigen Ausnahmen wurden die Patientinnen direkt von der chirurgischen Universitätsklinik im Strahleninstitut der Universität vorgestellt und dort in das Nachsorgeprogramm aufgenommen.

Dieses sieht in Anlehnung an ein Schema von LEONHARDT (1978) in gestaffelten, achtwöchigen bis sechsmonatigen Abständen abwechselnd Labor-, Röntgen- und nuklearmedizinische Untersuchungen vor. Auch nach dem fünften postoperativen Jahr sind halbjährliche bis jährliche Kontrolluntersuchungen vorgesehen, da eine metastasenfreie Fünfjahresgrenze lediglich dazu berechtigt, die Untersuchungstermine zu spreizen, nicht jedoch von Heilung zu sprechen (BECKER, TOBIES-LEHMANN 1977).

Durch einen vorher festgelegten Zeitplan wurde so eine rationelle und engmaschige Überwachung der Patientinnen gewährleistet.

4. Labormethode

Die Aufarbeitung des intraoperativ gewonnenen Tumorgewebes erfolgte im Hormonlabor der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

Für die Bestimmung der Östrogenrezeptoren war die Methode von WAGNER (1972) und JUNGBLUT et al. (1972, 1977) maßgeblich, nach der Tumorgewebsextrakte zum Nachweis eines Östrogentransportproteins mit ^{3}H-markiertem Östradiol versetzt werden.

Während der Elektrophorese wandert der Östradiol-Rezeptor-Komplex zur Anode, unspezifisch gebundenes Östradiol zur Kathode. Die Radioaktivität an der Anode, die nach Erhitzen verschwindet, stellt das spezifisch gebundene Östradiol dar.

Seit Mitte 1977 wurden außerdem die zellulären Bindungsproteine von Progestin (PHILIBERT, RAYNAUD 1973) bestimmt.

Die Analyse der Östrogenrezeptoren gliedert sich folgendermaßen:

Gewebsgewinnung: Das für die Östrogenrezeptorbestimmung vorgesehene Tumorgewebe wurde noch im Operationssaal eisgekühlt und sofort ins Hormonlabor weitertransportiert.

Präparation: Nach mechanischer Abtragung von Fett, Bindegewebe, Nekrosen und Koageln wurde das Gewebe etwas zerkleinert und in kalter Pufferlösung (o,25 M Saccharose, o,o1 M Tris-HCL) gewaschen.

Lagerung : Im Normalfall wurde sofort die Bestimmung der Hormonrezeptoren angeschlossen. War eine Lagerung erforderlich, so wurde das Gewebe für maximal eine Woche bei -22°C tiefgefroren.

Homogenisation : Mit dem Mikrodismembrator wurden die Gewebsblöcke unter zwischenzeitlicher fünfminütiger Kühlung zweimal für je 45 Sec. pulverisiert.

Extraktion : Die Extraktion erfolgte mit o,o1 M Tris-HCL Puffer von pH 7,5 bei 2-4°C.

Zentrifugation : Zunächst nochmalige Homogenisation. Danach Zentrifugation bei 4o ooo UPM (ca. 16o ooo x G) für 45 Minuten bei 2°C in der Ultrazentrifuge. Abfiltration des die Gewebsproteine enthaltenden Überstandes durch ein o,45µ Milliporefilter.

Inkubation : Aus dem Extrakt wurden zwei gleich große Fraktionen von je 2oo µl gewonnen.
Fraktion I wurde sofort mit ^{3}H-Östradiol versetzt, Fraktion II nach einstündiger Erhitzung auf 45°C.
Inkubation bei 2°C.

Elektrophorese : In vorgestanzte Löcher entlang der Mittellinie der Agargelplatten wurden je 5oµl der beiden Inkubationsansätze sowie ein Östradiolkontrollwert einpipettiert. Trennung für 9o Min. bei 2-4°C bei anliegender Spannung von 26o V.

Messung : Die Agarplatten wurden quer zur Laufrichtung in 26 Fraktionen geschnitten. Jede Fraktion wurde im Szintillationszähler für 5 Minuten ausgezählt, wobei bei jeder Messung ein Standartwert zur Kontrolle mitlief.

Auswertung : Übertragung der gemessenen Radioaktivitätswerte auf Millimeterpapier. Die Rezeptorpeaks wurden summiert, die unspezifische Bindung subtrahiert, die Radioaktivität in Mol umgerechnet und auf die Gesamtproteinkonzentration bezogen.

Die Bestimmung der Gesamtproteinkonzentration erfolgte nach LOWRY et al. (1951).

Bei keinem der Analysengänge wurde eine Maximaltemperatur von $4^{o}C$ überschritten; im übrigen entsprach die Aufarbeitung der Gewebe den Standards der EORTC (1973).

Die so gemessene Rezeptorkonzentration entspricht der Bindungskapazität des Cytosols für ^{3}H-Östradiol und wird in fmol ($1o^{-15}$ mol) pro mg Gewebsprotein ausgedrückt.

Eine Rezeptorkonzentration von weniger als 7 fmol/mg Gewebsprotein wurde als rezeptornegativ , Konzentrationen von 7 fmol und mehr als rezeptorpositiv bezeichnet.

Für die weiteren klinischen Erwägungen wurde eine Unterteilung der rezeptorpositiven Befunde vorgenommen, und zwar in drei Gruppen:

7 - 1o fmol/mg Gewebsprotein - niedriger Wert,
1o - 1oo fmol/mg Gewebsprotein - mittlerer Wert,
>1oo fmol/mg Gewebsprotein - hoher Wert.

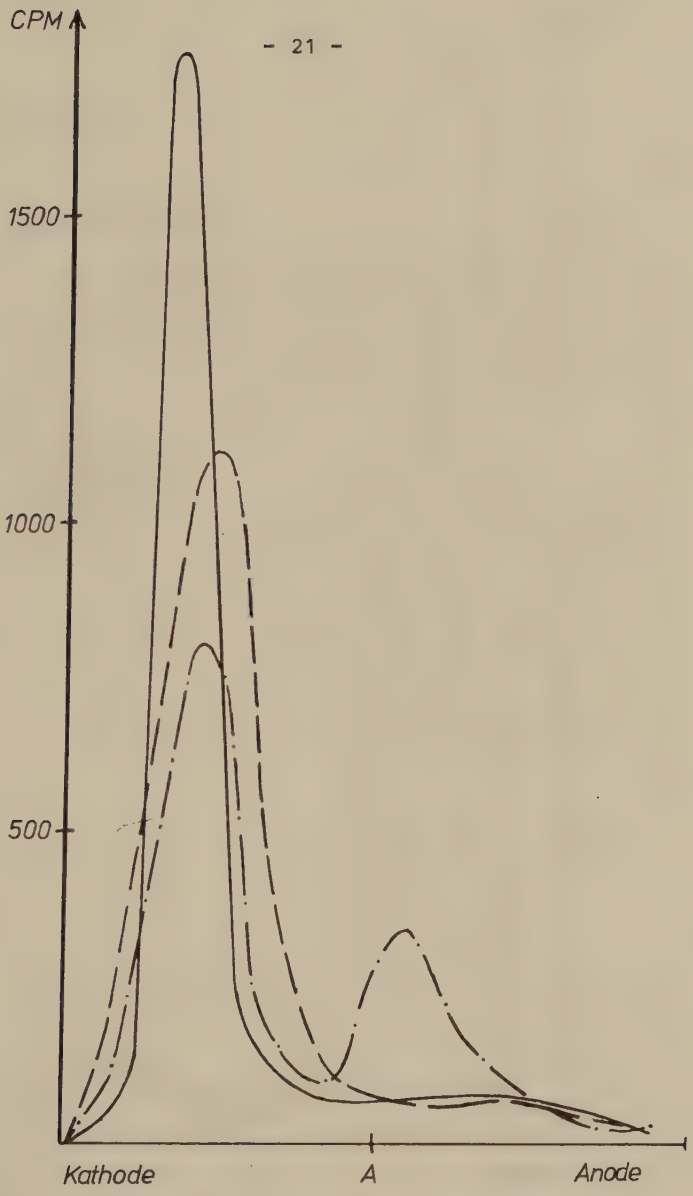

Abb. 1: Graphische Darstellung der Rezeptoranalyse des Mammakarzinoms einer 74 Jahre alten Patientin (—— = Kontrollwert Östrogen, — — = Hitzewert, — · — = Kältewert). Man beachte den anodischen Peak (= 80 fmol = Auftragspunkt).

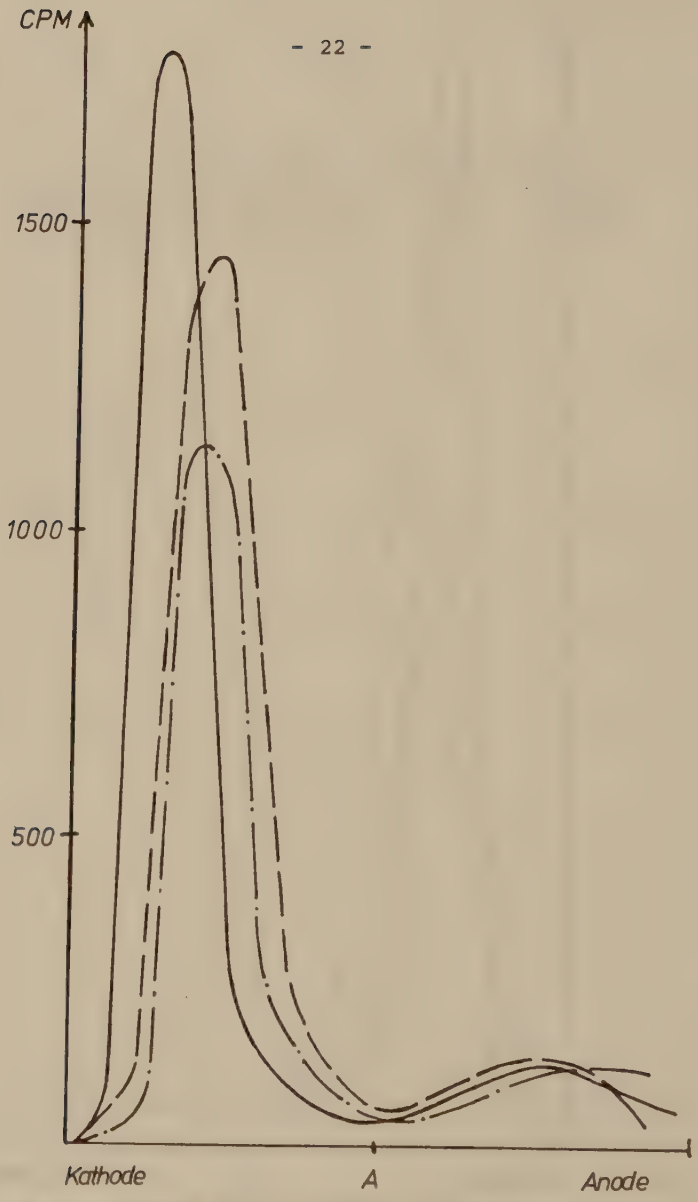

Abb. 2: Graphische Darstellung der Rezeptoranalyse des Mammakarzinoms einer 68 Jahre alten Patientin (—— = Kontrollwert Östrogen, — · — = Hitzewert, — · — = Kältewert). Kein Rezeptor nachweisbar, Fehlen des anodischen Peak. A = Auftragspunkt.

5. Ergebnisse

5.1. Allgemeiner Teil

5.1.1. Altersverteilung der Mammakarzinompatientinnen

Die Erkrankungshäufigkeit der in der chirurgischen Universitätsklinik Tübingen behandelten Mammakarzinompatientinnen zeigt einen deutlichen Altersgipfel zwischen 6o und 74 Jahren.

Ein angedeuteter "Knick" läßt sich zwischen 4o und 59 Jahren beobachten.

Die jüngste Patientin war zum Operationszeitpunkt 26 Jahre, die Älteste 88 Jahre alt; das Durchschnittsalter betrug 61,5 Jahre.

79,5 % der Patientinnen waren über 5o Jahre alt, 53,4 % zwischen 55 und 74 Jahren.

Eine genaue Auflistung der 176 in der Studie erfaßten Patientinnen zeigt die folgende Abbildung 3.

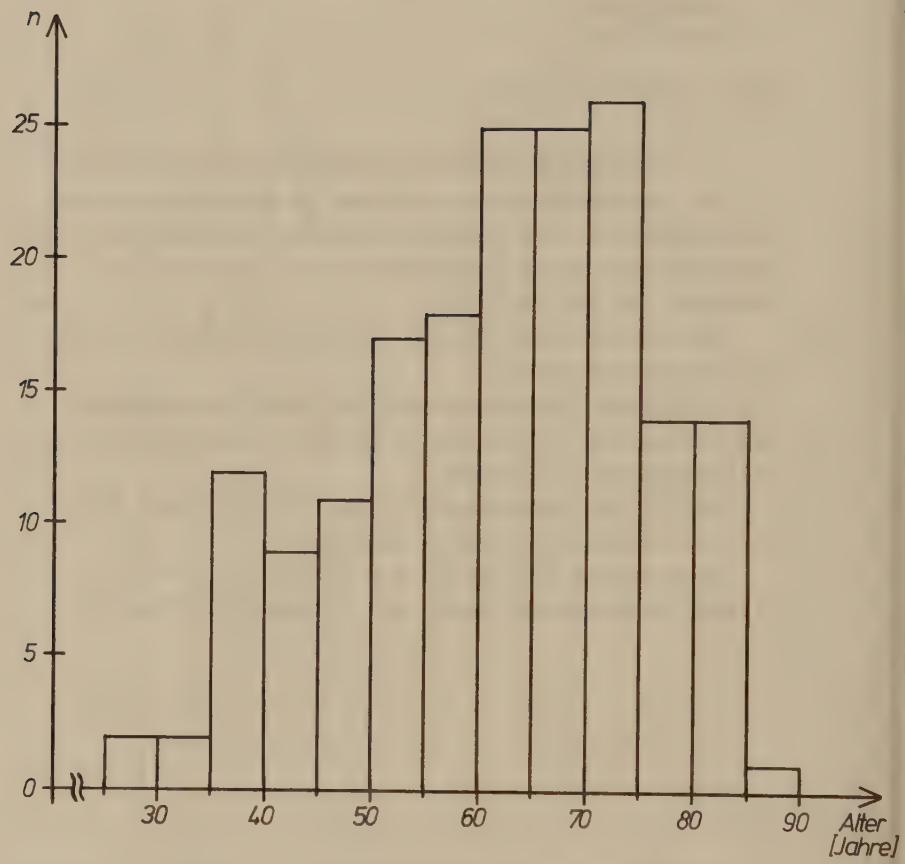

Abb. 3: Graphische Darstellung der Altersverteilung der Patientinnen
n = 176
unter 5o Jahren: 36 (2o,5 %)
über 5o Jahren: 14o (79,5 %)

5.1.2. Menostatus

Bei den Patientinnen, bei denen sich anhand der klinischen Daten nicht mehr nachvollziehen ließ, zu welchem Zeitpunkt sie in die Menopause eingetreten waren, wurde das 5o. Lebensjahr als Grenze festgesetzt. Ebenso wurden Patientinnen mit vorangehender Ovarektomie als postmenopausal betrachtet, selbst wenn sie das 5o. Lebensjahr noch nicht vollendet hatten.

79,5 %, also knapp 8o % der Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Operation in der Postmenopause, 2o,5 % des Kollektivs in der Prämenopause. Diese Verteilung von 1:4 war schon aufgrund der Altersverteilung in etwa zu erwarten.

5.1.3. Klinisches Stadium

Eine Aufstellung nach dem klinischen Stadium ergab 16 Patientinnen (9,1 %) im Stadium I, 1o2 (58 %) befanden sich präoperativ im Stadium II, 43 (24,4 %) im Stadium III und 15 (8,5 %) im Stadium IV (s. Tabelle 2).

Die Patientinnen im Stadium IV zeigten in 7 Fällen ausgedehnte viszerale, in 6 Fällen ossäre und in 2 Fällen pulmonale Metastasierung. Sie alle gehörten der postmenopausalen Gruppe an. In einigen Kollektiven (LIMBURG 1978) wurden sogar Prozentsätze von 2o - 3o % für das Stadium IV angegeben, darunter 13 % im Stadium T_1 und T_2 mit Fernmetastasen

	n	%
Stadium I	16	9,1
Stadium II	1o2	58,o
Stadium III	43	24,4
Stadium IV	15	8,5

Tab. 2: Aufteilung nach dem klinischen Stadium

5.1.4. Klinisches Stadium und Menostatus

Bei der Gegenüberstellung von klinischem Stadium und Menostatus fällt auf, daß die Patientinnen mit Karzinomen im Stadium III und IV vermehrt postmenopausal sind. Im Stadium IV finden sich 2,8 % der prämenopausalen Patientinnen, demgegenüber jedoch 1o % der postmenopausalen Patientinnen.
Einen genauen Überblick gibt Tabelle 3.

	prämenopausal		postmenopausal	
	n	%	n	%
Stadium I	3	8,3	13	9,3
Stadium II	28	77,8	74	52,9
Stadium III	4	11,1	39	27,8
Stadium IV	1	2,8	14	1o,o
Total	36	1oo,o	14o	1oo,o

Tab. 3: Klinisches Stadium und Menostatus

5.1.5. Histologische Befunde

Bei einer Auflistung der histologischen Befunde machen die einfachen soliden Karzinome mit 79 % den ganz überwiegenden Teil aus; insgesamt überwiegen die undifferenzierten Karzinome bei weitem, das sind, wie oben erwähnt, die einfachen soliden und szirrhösen Karzinome mit 86,9 %.

Etwa 5 % entfallen auf Karzinome mit geringer Differenzierung wie dem Adenokarzinom, der Rest von 8 % auf eine Gruppe von Karzinomen, die eine höhere Differenzierung aufweisen (s. nachfolgende Tabelle 4).

	n	%
einfaches solides Karzinom	139	79,o
szirrhöses Karzinom	12	6,8
Adenokarzinom	9	5,1
medulläres Karzinom	2	1,1
Gallertkarzinom	4	2,3
Milchgangskarzinom	8	4,6
Mischtyp	2	1,1
Total	176	1oo,o
undifferenzierte Karzinome	153	86,9
gering differenzierte Karzinome	9	5,1
höher differenzierte Karzinome	14	8,o

Tab. 4: Histologische Befunde

5.1.6. Häufigkeit eines malignen Zweittumors

Bei insgesamt 13 Patientinnen wurde ein maligner Zweittumor diagnostiziert, bei 1o Patientinnen war es ein kontralaterales Mammakarzinom in früheren Jahren, bei 1 Patientin wurde ein maligner Prozeß in der kontralateralen Mamma nach der Operation diagnostiziert.

In allen Fällen ergab sich im Vergleich der beiden Befunde eine unterschiedliche histologische Diagnose und keinerlei Hinweis auf Generalisierung des Primärtumors, so daß von einem echten Zweitkarzinom gesprochen werden muß.

Zwei weitere Patientinnen waren an einem Coecum- bzw. Sima-Karzinom erkrankt, davon eine vor der Mammaoperation, die andere danach.

Insgesamt waren also in 7,3% der Fälle maligne Zweittumoren aufgetreten, davon in gut drei Vierteln der Fälle in der kontralateralen Mamma.

In der Literatur reichen die Häufigkeitsangaben über Zweitkarzinome in der anderen Mamma von 2,5% (SCHOTTENFELD, BERG 1971, KINDERMANN, OBER 1978) bis 15% (NOLTENIUS 1981). In unserem Untersuchungsgut betrug diese Quote 6,25%.

Das Risiko für ein nachfolgendes Mammakarzinom der kontralateralen Seite wird von Schottenfeld als 4,5 mal größer als normal angesehen.

5.2. Spezieller Teil

Primärkarzinome

5.2.1. Rezeptoranalyse

Bei der Auswertung der Rezeptoranalyse wurden lediglich Primär- und Zweitkarzinome berücksichtigt; Analysen von Metastasen wurden nicht mit in die Studie aufgenommen.

Die Rezeptorkonzentrationen rangierten von o - 24o fmol/mg Gewebsprotein; es wurden nun eine rezeptornegative und eine rezeptorpositive Gruppe gebildet mit der Grenze bei 7 fmol/mg Gewebsprotein, wobei eine Konzentration von weniger als 7 fmol/mg Gewebsprotein als negativ galt.

Bei der Unterteilung ergab sich, daß bei etwas mehr als der Hälfte der Karzinome (54,5%) östrogenrezeptortragende Tumorzellen vorlagen, bei 45,5% konnte kein Östrogenrezeptor nachgewiesen werden.

Nun wurde eine weitere, quantitative Aufteilung der rezeptorpositiven Gruppe vorgenommen, und zwar als

Gruppe I	7	—	1o	fmol/mg Gewebsprotein
Gruppe II	1o	—	1oo	fmol/mg Gewebsprotein
Gruppe III		>	1oo	fmol/mg Gewebsprotein

Die Auswertung ergab den größten Anteil, nämlich 65,6 % für Gruppe II.

Gruppe	n	%
I	22	22,9
II	63	65,6
III	11	11,5
Total	96	1oo,o

Tab. 5: Quantitative Aufteilung der rezeptorpositiven Befunde

Eine Beeinflußung hinsichtlich exogener Hormonzufuhr im Sinne einer adjuvanten endokrinen Therapie konnte zum Zeitpunkt der Operation ausgeschlossen werden. Ob in einigen Fällen Kontrazeptiva eingenommen wurden, konnte anhand der Krankenakten nicht mehr geklärt werden.

5.2.2. Rezeptorbefund und Alter

Eine stetige Zunahme rezeptorpositiver Tumoren mit dem Alter wird deutlich, während bei den prämenopausalen Patientinnen rezeptornegative Tumoren deutlich überwiegen.

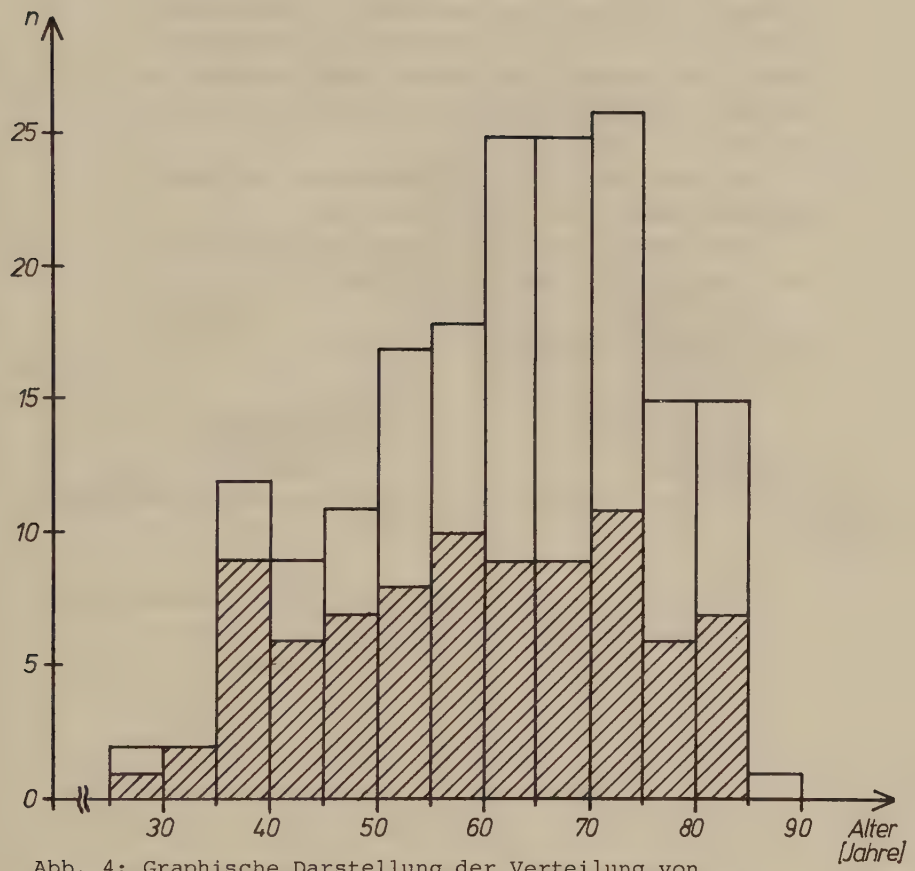

Abb. 4: Graphische Darstellung der Verteilung von rezeptorpositiven und -negativen Karzinomen in verschiedenen Altersstufen.

Korreliert man allein die positiven Rezeptorbefunde quantitativ mit dem Alter, so zeigt sich auch hier derselbe Trend, nämlich der Rückgang der niedrigen Werte in höherem Alter, nachdem sie zwischen 55 und 59 Jahren einen Gipfel erreicht hatten.

Die hohen Werte über 1oo fmol/mg GP traten mit zwei Ausnahmen erst ab 6o Jahren auf.

Rezeptorbefunde des mittleren Bereiches waren in allen Altersstufen vorherrschend.

Eine genaue Übersicht gibt Abbildung 5.

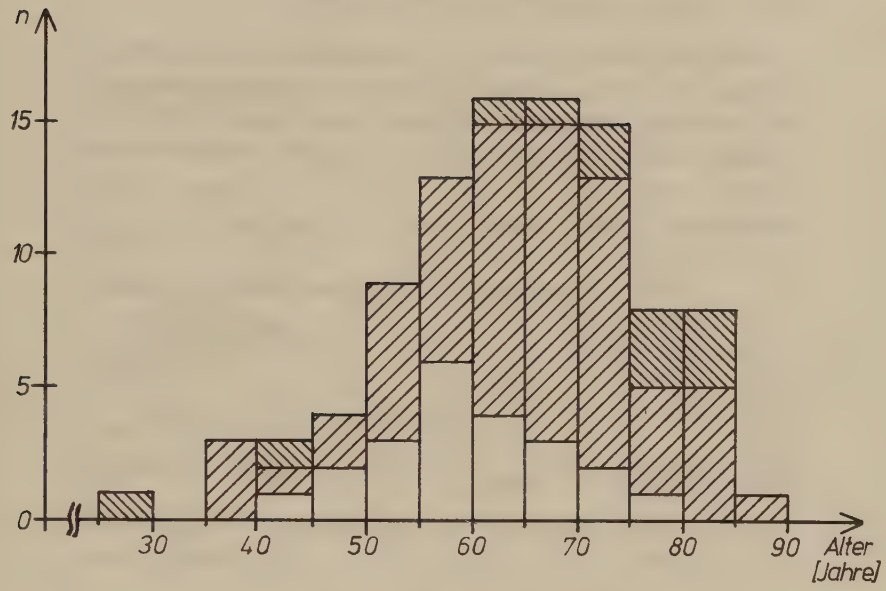

Abb. 5: Quantitative Aufteilung der positiven Rezeptorbefunde in den verschiedenen Altersklassen.

5.2.3. Rezeptorbefund und Menostatus

Bei der Korrelation von Rezeptorbefund und Menostatus zeigte sich, daß 86,5 % der postmenopausalen Patientinnen einen rezeptorpositiven Befund aufwiesen; bei den prämenopausalen hingegen waren es nur 13,5 %.
Die detaillierten Ergebnisse zeigt Tabelle 6.

	prämenopausal		postmenopausal		Total
	n	%	n	%	
ER+	13	13,5	83	86,5	96
ER-	22	27,5	58	72,5	8o
Total	35	19,9	141	8o,1	176

Tab. 6: Rezeptorbefund in Abhängigkeit vom Menostatus

5.2.4. Rezeptorbefund und Histologie

Rezeptorbefund und Histologie vergleichend betrachtet ergab für den größten Anteil, nämlich die einfachen soliden Karzinome, eine etwa gleiche Aufteilung in rezeptorpositive und -negative Tumoren.

Bei den Adenokarzinomen und medullären Karzinomen wies ein deutlicher Anteil, bei ersteren sogar bis 1oo %, einen rezeptorpositiven Befund auf.

Bei den Milchgangskarzinomen fanden sich vermehrt rezeptornegative Befunde (s. auch Tab. 7).

	ER+		ER-	
	n	%	n	%
solides Karzinom	74	53,2	65	46,8
szirrhöses Karzinom	6	5o,o	6	5o,o
Adenokarzinom	8	88,9	1	11,1
medulläres Karzinom	2	1oo,o	-	-
Gallertkarzinom	2	5o,o	2	5o,o
Milchgangskarzinom	2	25,o	6	75,o
Mischtyp	1	5o,o	1	5o,o

undifferenziert	82	71	(n=153)
gering differenziert	8	1	(n= 9)
höher differenziert	5	9	(n= 14)

Tab. 7: Rezeptorbefund in Abhängigkeit von der Tumorhistologie

5.2.5. Rezeptorbefund und klinisches Stadium

Bei einer Korrelation zwischen Rezeptorbefund und klinischem Stadium zeichnet sich in keiner Richtung ein Trend ab; rezeptorpositive und -negative Tumoren sind in den einzelnen Stadien etwa gleich häufig vertreten. Dem relativen Überwiegen rezeptornegativer Tumoren im Stadium I kann keine Signifikanz beigemessen werden (s. Tab. 8).

	ER+		ER-	
	n	%	n	%
Stadium I	6	6,3	1o	12,5
Stadium II	6o	62,5	42	52,5
Stadium III	22	22,9	21	26,2
Stadium IV	8	8,3	7	8,8
Total	96	1oo,o	8o	1oo,o

Tab. 8: Rezeptorbefund und klinisches Stadium

5.2.6. Rezeptorbefund und Lymphknotenbefall

Die histologischen Befunde der axillären Lymphknoten wurden mit dem Rezeptorstatus in Beziehung gebracht. Bei zwei Patientinnen erfolgte keine Ausräumung der Axilla; so liegen nur 174 Lymphknotenbefunde vor.

Insgesamt ergab sich keine auffallende Häufung in einer Gruppe. Eine Abhängigkeit zwischen Lymphknotenbefall und Rezeptorstatus besteht nicht.

Auch eine zusätzliche Aufgliederung nach dem Menostatus zeigt keine Auffälligkeiten.

Zur Veranschaulichung Tab. 9 und 1o.

		ER+		ER-	
	Total	n	%	n	%
Lk+	99	56	56,6	43	43,4
Lk-	75	39	52,o	36	48,o
	174	95		79	

Tab. 9: Rezeptorbefund in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall

			prämenopausal		postmenopausal	
	n	%	n	%	n	%
Lk+	99	1oo	22	1oo	77	1oo
ER+	56	56,6	8	36,4	48	62,3
ER-	43	43,4	14	63,6	29	37,7
Lk-	75	1oo	13	1oo	52	1oo
ER+	39	52,o	5	38,5	24	46,2
ER-	36	48,o	8	61,5	28	53,8

Tab. 1o: Beziehungen zwischen Rezeptorstatus und Menstruationsstatus; zusätzliche Aufgliederung nach Befall der axillären Lymphknoten

5.3. Metastasierung im postoperativen Verlauf

Bei 125 Patientinnen erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über ein oder mehr Jahre nach dem Operationszeitpunkt. Der Rest der von der Chirurgischen Universitätsklinik behandelten Patientinnen wurde vom Hausarzt nachbeobachtet oder war auf eigenen Wunsch nicht zu den Nachuntersuchungen erschienen. Dieser Anteil bleibt in den folgenden Ausführungen unberücksichtigt.

Vom untersuchten Kollektiv kam es bei 42,4 % der Patientinnen zu einer Generalisierung der Erkrankung. 57,6 % blieben über den ganzen Beobachtungszeitraum metastasenfrei.

5.3.1. Rezeptoranalyse

Erfolgt eine Aufgliederung nach dem Rezeptorstatus, so zeigt sich, daß sowohl bei den nicht generalisierten als auch bei den metastasierenden Karzinomen rezeptorpositive und -negative Befunde etwa zu gleichen Teilen gefunden werden. (Siehe dazu Tab. 11)

		ER+		ER-	
		n	%	n	%
Metastasen	53	26	49,1	27	5o,9
keine Metastasen	72	39	54,2	33	45,8
Total	125	65		6o	

Tab. 11: Rezeptorstatus bei Karzinomen mit postoperativer Metastasierung

5.3.2. Rezeptorbefund und Menostatus bei postoperativer Metastasierung

Unter Berücksichtigung des Menostatus ergibt sich folgendes Bild:

	Total	Metastasen	
		n	%
prämenopausal	35	11	31,4
postmenopausal	141	42	29,8

Von den prämenopausalen Patientinnen entwickelten 31,4 % Metastasen; bei den postmenopausalen Patientinnen waren es 29,8 %.

5.3.3. Rezeptorbefund und freies Intervall

Werden nun nur die metastasierenden Karzinome betrachtet und rezeptorpositive und - negative im Hinblick auf die Länge des freien Intervalls hin untersucht, so zeigt sich, daß im ersten Jahr nach der Operation rezeptorpositive Karzinome etwa gleich häufig metastasiert hatten wie rezeptornegative. Nach zwei Jahren fand man bei den rezeptorpositiven Karzinomen in 3o,8 % der Fälle Metastasen, bei den rezeptornegativen dagegen in 36,7 %.
(Siehe auch Abbildung 6)

Das mittlere freie Intervall errechnete sich für rezeptorpositive Karzinome auf 17,2 Monate, für rezeptornegative Karzinome auf 14,4 Monate.

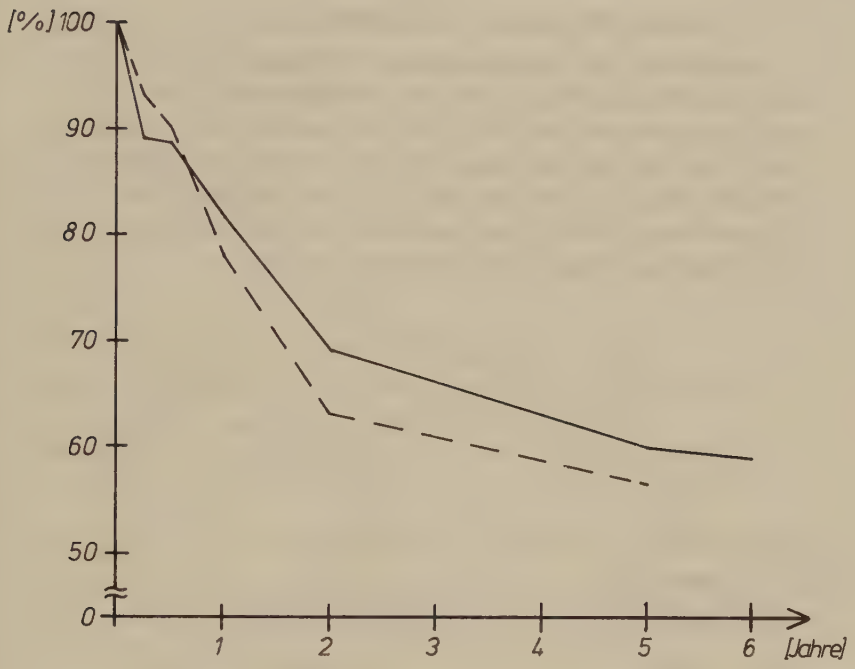

Abb. 6: Anteil der metastasenfreien Patientinnen im Beobachtungszeitraum

——— ER +
– – – ER -

5.3.4. Rezeptorbefund und klinisches Stadium

Bringt man die Metastasierung in Zusammenhang mit dem klinischen Stadium und dem Rezeptorgehalt, so wird ersichtlich, daß sich für Stadium II und III hinsichtlich des Rezeptorgehalts keine wesentlichen Unterschiede ergeben; für die Stadien I und IV waren die Fallzahlen so gering, daß keine Auswertung möglich war (siehe dazu Tab. 12, sowie Abb. 7 und 8).

	ER+				ER-			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
3 Mon.	-	4	2	1	-	1	3	-
3- 6 Mon.	-	1	-	1	-	1	1	-
6-12 Mon.	-	1	3	-	2	1	4	-
12-24 Mon.	-	4	4	-	1	7	1	-
2- 5 Jahre	-	5	1	-	1	1	2	-
5 Jahre	-	-	-	-	-	1	-	-
	n = 26				n = 27			

Tab. 12: Metastasierung in Abhängigkeit von Rezeptorgehalt und klinischem Stadium des Primärtumors.

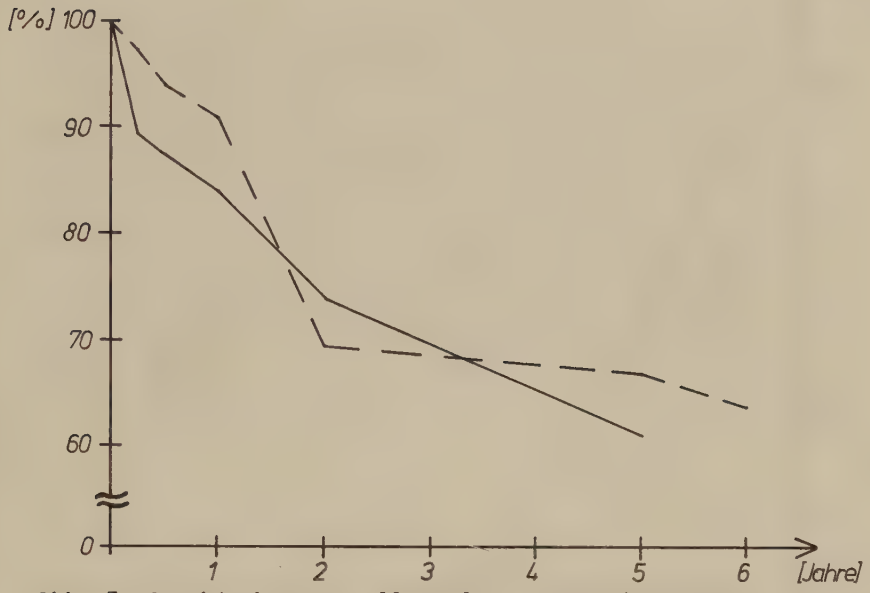

Abb. 7: Graphische Darstellung der Metastasierungsrate im Zeitraum von 6 Jahren bei präoperativ klinischem Stadium II

—— ER+ — — — ER-

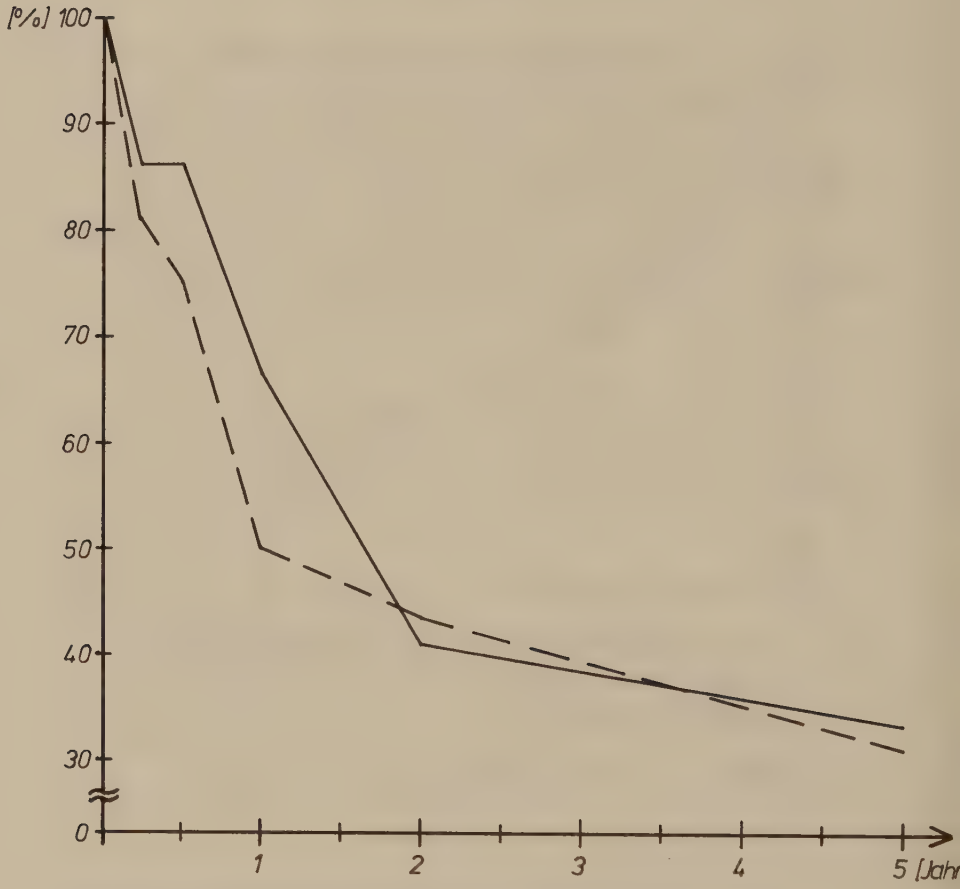

Abb. 8: Graphische Darstellung der Metastasierungsrate im Zeitraum von 5 Jahren bei präoperativ klinischem Stadium III.

In Abbildung 6 zeigte es sich, daß Patientinnen mit rezeptorpositiven Karzinomen nur geringfügige Vorteile hinsichtlich des freien Intervalls haben. Wenn jedoch der Befall der Lymphknoten mit der Metastasierungsrate in Beziehung gebracht wird, zeigt sich eine signifikant gesteigerte Metastasierungstendenz für Karzinome mit befallenen Lymphknoten.

Nach einem Zeitraum von 5 Jahren waren von allen Tumoren mit Lymphknotenbefall noch 26,5 % metastasenfrei, von denen ohne Lymphknotenbefall waren es hingegen 68,5 %.
(Siehe dazu Abb. 9)

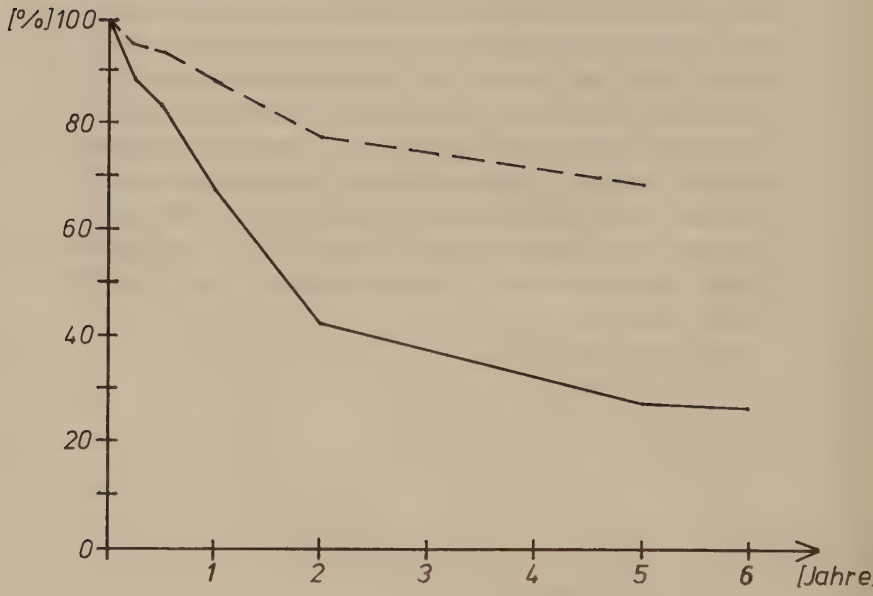

Abb. 9: Graphische Darstellung der Metastasierungsrate in Abhängigkeit vom Befall der axillären Lymphknoten.

——— Lk+
– – – Lk-

5.3.5. Rezeptorbefund und Lymphknotenbefall

Bezieht man neben dem Befall der Lymphknoten noch den Rezeptorstatus mit in die Betrachtung ein, so stellt sich ein Trend dar, der darauf hindeutet, daß sich für rezeptornegative Karzinome mit befallenen Lymphknoten eine besondere Stellung ergibt.

Bei dieser Gruppe der Karzinome metastasierten innerhalb des Beobachtungszeitraumes über die Hälfte, nämlich 58,6 %, während es bei den rezeptorpositiven mit Lymphknotenbefall nur 46,8 % waren.

Die Metastasierungsraten von Patientinnen mit freien Lymphknoten und rezeptorpositivem Befund sowie solchen mit rezeptornegativem Befund lagen um 3o %.

Eine genaue Darstellung der Zahlenverhältnisse gibt Tabelle 13.

	ER+		ER-		Total	
	n	%	n	%	n	%
Lk+	18 (39)	46,2	17 (29)	58,6	35 (68)	51,5
Lk-	8 (26)	3o,8	1o (31)	32,3	18 (57)	31,6
Total	26 (65)	4o,o	27 (6o)	45,o	53 (125)	42,4

Tab. 13: Metastasierung in Bezug zum Befall der axillären Lymphknoten und zum Östrogenrezeptorstatus

5.3.6. Rezeptorbefund und Metastasenlokalisation

Patientinnen mit viszeralen Metastasen wiesen zu einem überwiegenden Teil rezeptornegative Tumoren, jene mit Knochenmetastasen vorwiegend rezeptorpositive Tumoren auf.

Bei den Weichteilmetastasen war die Verteilung in etwa gleich. (Siehe dazu Tab. 14)

	ER+		ER-	
	n	%	n	%
viszeral	4	7,5	9	17,o
Knochen	11	2o,8	6	11,3
Weichteile	11	2o,8	12	22,6
Total	53			

Tab. 14: Rezeptorbefund und Metastasenlokalisation

5.3.7. Überlebenszeit

Von dem hier untersuchten Krankengut sind 31 Patientinnen seit der Diagnosestellung an den Folgen ihres Grundleidens verstorben.

Es sollen nun die Überlebenszeiten mit klinischen Parametern wie Lymphknotenbefall und Rezeptorstatus in Zusammenhang gebracht werden.

Einen Überblick geben die Abbildungen 1o, 11 und 12.

Es zeigt sich, daß die Mehrzahl der Todesfälle, nämlich 74,2 %, in den ersten beiden Jahren eintraten.

Die mittlere Überlebenszeit errechnet sich auf 2o,3 Monate.

Von den Verstorbenen hatten 32,3 % Tumoren mit positivem Rezeptorbefund, 67,7 % solche mit negatievem Rezeptorbefund.

Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen rezeptorpositiven und -negativen Karzinomen hinsichtlich der mittleren Überlebenszeit, ebensowenig, wenn man den Befall der Lymphknoten mit in Betracht zieht (s. Abb. 12).

Für die Gruppe der negativen Lymphknoten waren die Fallzahlen so gering, daß eine graphische Darstellung nicht sinnvoll erschien.

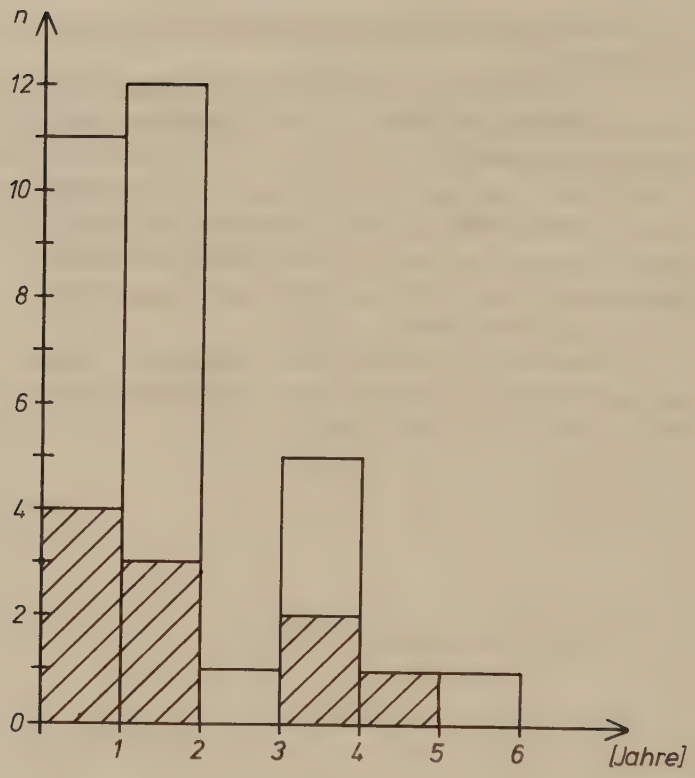

Abb. 1o: Graphische Darstellung der Überlebenszeiten

n = 31
mittlere Überlebenszeit 2o,3 Monate

ER- 67,7 %

ER+ 32,3 %

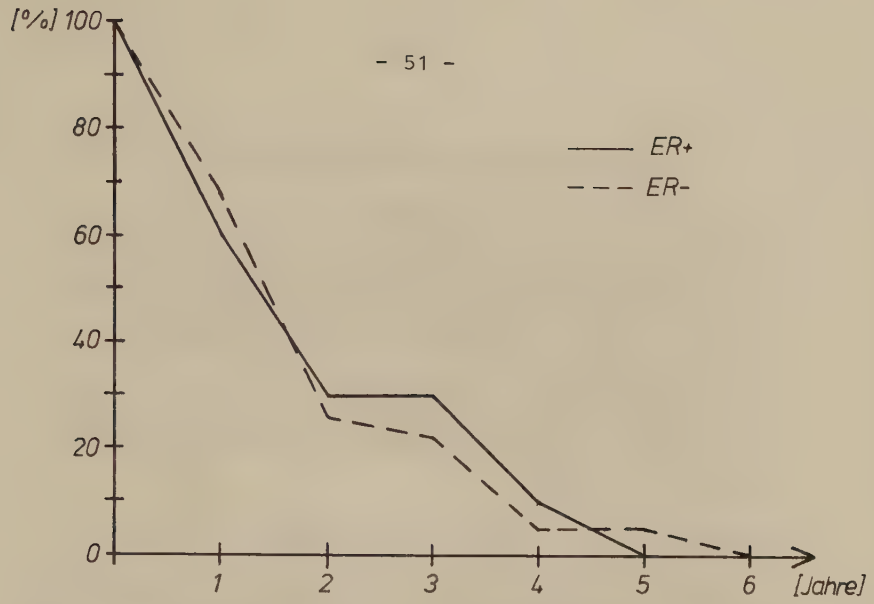

Abb. 11: Überlebenszeit bei rezeptorpositiven im Vergleich zu rezeptornegativen Tumoren

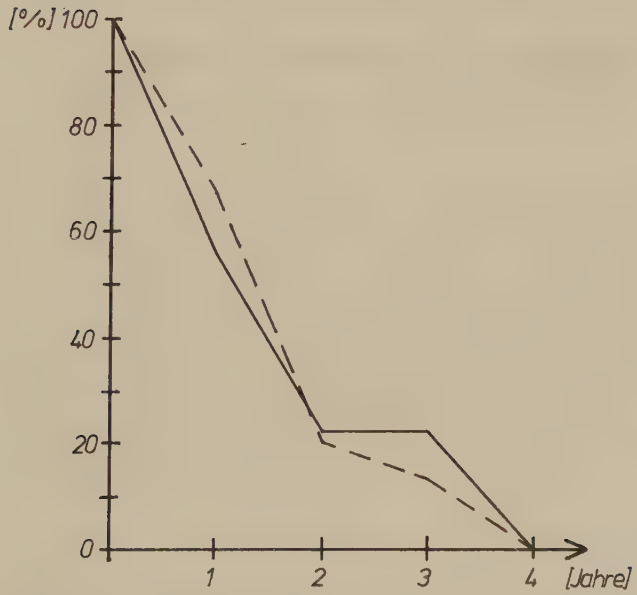

Abb. 12: Überlebenszeit bei Tumoren mit befallenen Lymphknoten

ER+,Lk+ ER-,Lk+

5.3.8. Sterberaten und klinisches Stadium

Betrachtet man die Sterberaten nach den klinischen Stadien aufgegliedert, so ergibt sich erwartungsgemäß eine stetige Zunahme derselben von Stadium I bis Stadium IV, wobei zwischen Stadium II und III mit 9,8 % bzw. 34,9 % der größte Unterschied liegt.

Vom Stadium I ist im Beobachtungszeitraum keine, vom Stadium IV sind 4o % der Patientinnen verstorben. (Siehe Tabelle 15)

Stadium I	0	(16)	0 %
Stadium II	1o	(1o2)	9,8 %
Stadium III	15	(43)	34,9 %
Stadium IV	6	(15)	4o,o %

Tab. 15: Sterberaten bei Tumoren der einzelnen klinischen Stadien

6. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sollen im folgenden in ihrer Aussagekraft überprüft, mit denen anderer Autoren verglichen und auf die einleitend gestellte Frage nach der prognostischen Bedeutung der Östrogenrezeptoren im Vergleich zu anderen klinischen Parametern hin beleuchtet werden.

Die Altersverteilung im untersuchten Krankengut ist im Vergleich zu Angaben anderer Autoren zu den höheren Altersklassen hin verschoben. Werden sonst Altersgipfel mit 45 - 5o Jahren angegeben (BECKER 1977), so sind knapp 6o % der Patientinnen in dieser Studie über 5o Jahre alt. Diese Verteilung ist wohl dadurch zu erklären, daß jüngere Patientinnen durch die Vorsorgeuntersuchungen von gynäkologischer Seite behandelt wurden.

Wie nun seit Jahren in vielen Studien beobachtet (BLOCK, JENSEN, POLLEY 1975, CHESTER et al. 1975, SINGHAKOWINTA et al. 1976, ELWOOD, GODOLPHIN 198o), eine Ausnahme bildet lediglich CHEIX et al. (198o), steigt auch im vorliegenden Krankengut der Anteil der rezeptorpositiven Karzinome mit dem Alter an, ebenso besteht hinsichtlich des quantitativen Befundes ein linearer Zusammenhang mit dem Alter.

Dies wird zunächst auf den Unterschied im Menostatus zurückgeführt.

Eine Vorstellung geht dahin, daß nach der Menopause durch die reduzierte Ovarialfunktion die Menge an zirkulierendem Östradiol geringer wird und vorher besetzte Rezeptorstellen frei werden.

Auch eine direkte Erhöhung der Rezeptorkonzentration in der Menopause wird diskutiert.

Wird nur der freie, unbesetzte Rezeptor nachgewiesen, so kann das Ergebnis in Gegenwart hoher Serumöstrogenspiegel stark absinken ("receptor depletion"). MAASS, ENGEL et al. (1975) wiesen eine eindeutig negative Korrelation zwischen Rezeptorgehalt und Serumöstradiol bei Serumöstradiolspiegeln über 1oo pg/ml nach. Dies wiederum konnte von MEYER et al. (1977) nicht bestätigt werden.

Es ist jedenfalls anzunehmen, daß bei prämenopausalen Patientinnen eine Abhängigkeit der gemessenen Rezeptorwerte vom Menstruationszyklus besteht.

Insgesamt lag in unserer Studie der Anteil rezeptorpositiver Karzinome bei 54,5 %.

BUB (198o) zeigte in einer Zusammenstellung die Ergebnisse der Rezeptoranalyse aus verschiedenen Zentren in den Jahren 1973 - 1977. Dabei fällt auf, daß der Anteil rezeptorpositiver Karzinome stark schwankt (von 47,2 % bis 74 % bei Primärtumoren), jedoch insgesamt über die Jahre eine steigende Tendenz aufweist.

Diese Beobachtung wird hauptsächlich auf eine Verbesserung der Bestimmungsmethoden zurückgeführt (HEUSON, LECLERQ, LONGEVAL et al. 1975).

Man findet in Primärtumoren einen Rezeptorgehalt von 0 bis 2000 fmol/mg Gewebsprotein; in der vorliegenden Studie lagen die höchsten Werte bei 1000 fmol/mg Gewebsprotein.

Die Streuungsbreite der Werte mag mit folgenden Faktoren in Zusammenhang stehen (Mc GUIRE 1975):

1. Der Anteil an Epithel und Bindegewebe varriiert von Probe zu Probe.
2. Der Grad der Entdifferenzierung bestimmt mit die Höhe des Rezeptorgehalts.
3. Verschiedene Spiegel an zirkulierendem Östradiol.

Der letzte Punkt erklärt die Beobachtung, daß die höchsten Werte für den Rezeptorgehalt bei postmenopausalen Patientinnen auftreten.

Die Positivitätsgrenze der Rezeptorkonzentration für eine qualitative Betrachtung, die in unserer Klinik bei 7 fmol/mg Gewebsprotein festgelegt wurde, wird von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich angegeben.

Es scheint einen bestimmten Grenzwert der Bindungskapazität zu geben, unterhalb dessen Tumoren nicht auf hormonelle Therapie ansprechen.

Aufgrund dieser Erfahrung legten zum Beispiel BLOCK et al. (1975) retrospektiv eine Grenze von 2,5 fmol/mg Gewebsprotein für prämenopausale und 7,5 fmol/mg Gewebsprotein für postmenopausale Patientinnen fest.

Andererseits betrachten Mc GUIRE, PEARSON, SEGALOFF (1975) 3 fmol/mg Gewebsprotein aufgrund der Empfindlichkeit ihrer Methode als Negativitätsgrenze.

In der vorliegenden Studie fand sich keine Korrelation zwischen dem klinischen Stadium und dem Rezeptorbefund der Patientinnen. Dies entspricht den Ergebnissen von BLOCK et al. (1975), MAASS, ENGEL et al. (1975), Mc GUIRE (1975), GÖRLICH, HEISE (1975), KNIGHT et al. (1977), CHEIX (1980).

RICH et al. (1978) berichteten dagegen von einem Vorherrschen rezeptornegativer Befunde bei klinischem Stadium III, WALT et al. (1976) sahen überwiegend negative Befunde im Stadium IV.

Da die Einteilung in klinische Stadien lediglich die Tumorgröße und sehr bedingt den Lymphknotenbefall berücksichtigt (Stadium IV mit Fernmetastasen bildet hier eine Ausnahme), wird deren prognostische Aussagekraft stark angezweifelt (OESER, KOEPPE 1979).

Ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Rezeptorbefund scheint nicht zu bestehen (Mc CARTY et al. 1980), folglich ist er auch zwischen klinischem Stadium und Rezeptorbefund nicht zu erwarten.

Vergleicht man Histologie und Rezeptorkonzentration in der vorliegenden Studie, so konnte auch hier keine Zuordnung des Rezeptorstatus zu einer Befundkonstellation beim überwiegenden Teil, nämlich den einfachen soliden Karzinomen getroffen werden.

Auffallend war aber der ausgesprochen hohe Anteil an rezeptorpositiven Befunden bei den medullären und Adenokarzinomen (sämtliche Adenokarzinome waren rezeptorpositiv).

Ein Bericht von GÖRLICH, HEISE (1975) scheint vergleichbar zu sein, der ebenfalls ein Vorherrschen von Carcinoma solidum simplex ohne Korrelation zum Rezeptorstatus beschreibt.

Bei Durchsicht der Literatur wird deutlich, daß im wesentlichen übereinstimmende Ergebnisse hinsichtlich der ungünstigen Prognose der Gruppe der undifferenzierten Karzinome, das heißt der einfachen soliden und szirrhösen Karzinome bzw. des infiltrating duct-carcinoma, in denen die Zellkerne eine starke funktionelle Schwellung aufweisen und in denen eine Stromareaktion ausbleibt, vorliegen (GRUNDMANN, NIENHAUS 1978).

Bessere Prognosen werden sowohl für das kribröse als auch für das Gallertkarzinom mit starker Stromainduktion angegeben.

Im Jahre 197o fand TAYLOR eine Beziehung zwischen dem Differenzierungsgrad des Tumors und der Hormonsensitivität. Dieser Gedanke wurde weiterverfolgt und in Zusammenhang mit dem TLI (thymidine labeling index) gebracht. MEYER et al. (1977) konstatierten, daß Entdifferenzierung des Tumors mit hohem TLI und Verlust von Hormonrezeptoren einhergehe. Dies gelte ebenso für den einzelnen Krankheitsverlauf; je anaplastischer sich das Karzinom bzw. die Metastasen entwickeln, desto mehr sinke der Östrogenrezeptorgehalt (KING 198o, ELWOOD, GODOLPHIN 198o).

Demgegenüber fanden CHESTER et al. (1975), MILLIS (198o), und Mc CARTY et al. (198o) keine Korrelation zwischen Tumortyp und Rezeptorstatus, wohl aber mehr rezeptornegative Karzinome bei höherem Malignitätsgrad oder starker Rundzellinfiltration.

Auch bei der Zusammenstellung von Rezeptorbefund und Häufigkeit des Lymphknotenbefalls ergaben sich keine Abhängigkeiten, so daß von einer Korrelation der beiden Parameter hätte gesprochen werden können.

Die Metastasierungsrate im vorliegenden Krankengut erscheint mit 42,4% während des Beobachtungszeitraumes sehr hoch zu liegen.

Dies kann dadurch zustande kommen, daß bei den Nachuntersuchungen vermehrt Patientinnen mit einer generalisierten Erkrankung vorstellig wurden; beschwerdefreie Patientinnen neigen dazu, Untersuchungstermine nicht wahrzunehmen oder die Untersuchungsergebnisse des Hausarztes nicht mitzuteilen.

Als aussagekräftigste prognostische Kriterien beim Mammakarzinom gelten bisher:

1. die Massenverhältnisse des Primärtumors,
2. der Lymphknotenbefall,
3. periphere Metastasen, sowie
4. das Alter der Patientinnen

(GRUNDMANN, NIENHAUS 1978).

Diese Kriterien haben sich auch in vorliegender Studie bestätigt.

ad 1. Die Masse des Primärtumors geht im Tumorstadium ein; hier ergaben sich mit steigendem Stadium steigende Metastasierungsraten von 25% bis 51,2% bei Stadium III.

ad 2. Ebenso metastasierten Tumoren mit positiven Lymphknoten etwa doppelt so häufig wie Tumoren ohne Lymphknotenbefall.

ad 3. Das Vorliegen peripherer Metastasen, das heißt eine Generalisierung der Erkrankung, wird den Verlauf unbestritten sehr ungünstig beeinflussen. Im Stadium IV starben in unserem Krankengut 4o% innerhalb des Beobachtungszeitraumes gegenüber 9,8% im Stadium II.

ad 4. Das Alter der Patientinnen wurde bezüglich der Prognose nicht gesondert beachtet, sondern das Augenmerk auf den Menostatus gerichtet. Von den Karzinomen prämenopausaler Patientinnen metastierten 31,4%, von denen postmenopausaler Patientinnen 29,8%.

Das Ergebnis ist nicht eindeutig, zeigt aber einen günstigen Trend im Krankheitsverlauf bei älteren Frauen.

Die Aufteilung der in dem Zeitraum nach der Operation metastasierenden Karzinome in rezeptorpositive und -negative ergab eine etwa gleiche Verteilung.

Bei der Betrachtung des freien Intervalls waren Trends festzustellen mit einem mittleren freien Intervall von 17,2 Monaten für rezeptorpositive und 14,4 Monaten für rezeptornegative Karzinome. Im zweiten Jahr nach der Operation hatten zum Beispiel 36,7% der rezeptornegativen Karzinome metastasiert, bei den rezeptorpositiven nur 3o,8%.

Der Trend zeichnet sich dahingehend ab, daß für rezeptorpositive Karzinome ein längeres freies Intervall angenommen werden kann.

Unter Berücksichtigung des klinischen Stadiums ergab sich allenfalls eine leicht höhere Metastasierungsrate im ersten Jahr bei rezeptornegativen Karzinomen im Stadium III, verglichen mit den rezeptorpositiven Karzinomen. Im Stadium II waren keine Unterschiede festzustellen.

Es wurde bereits gezeigt, daß Tumoren mit Lymphknotenbefall zum Zeitpunkt der Operation in der Folgezeit etwa doppelt so häufig metastasierten wie jene ohne axilläre Lymphknotenmetastasen. Hatten sie nun zusätzlich einen negativen Östrogenrezeptorbefund, so betrug die Metastasierungsrate 58,6 %, bei positivem Östrogenrezeptorbefund nur 46,2 %.

Befall der Lymphknoten und Negativität des Rezeptorbefundes verschlechtern die Prognose also erheblich hinsichtlich der Metastasierungstendenz im postoperativen Verlauf.

Die Untersuchungen zur Metastasenlokalisation zeigten, daß rezeptornegative Tumoren vermehrt zu viszeraler Metastasierung, rezeptorpositive eher zu Knochen-und Weichteilmetastasen neigen. Dieser Befund wird bestätigt durch die Untersuchungen von SINGHAKOWINTA et al. (1976 und 1980).

Sie fanden bei Knochen- und Weichteilmetastasen ein Vorherrschen rezeptorpositiver Tumoren und demgegenüber bei viszeralen Metastasen mehr rezeptornegative Tumoren.

Ihrer Ansicht zufolge haben Patientinnen mit langem freien Intervall oder Metastasen in Haut oder Knochen, nicht jedoch viszeral, eine längere Überlebenszeit.

Auch die im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patientinnen wurden auf den Östrogenrezeptorstatus hin untersucht.
Unter den Todesfällen dominierten rezeptornegative Tumoren mit 67,7 %; eine Verkürzung der Überlebenszeit bei dieser Gruppe konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Nachdem heute allgemein die Östrogenrezeptoren beim Mammakarzinom als Hinweis für einen möglichen Erfolg einer hormonellen Therapie gelten und die Analysen in vielen Zentren bereits routinemäßig durchgeführt werden, wird an großen Patientenkollektiven die Frage nach einer eigenständigen prognostischen Bedeutung der Hormonrezeptoren gestellt.

Noch 1975 konnten Korrelationen zwischen Rezeptorstatus und klinischen Daten weder für Lymphknotenbefall, Histologie, Tumorstadium, Remissionsdauer noch für das freie Intervall oder die Überlebenszeit nachgewiesen werden (BLOCK et al. 1975, MAASS, ENGEL et al. 1975, GÖRLICH, HEISE 1975).

Mc GUIRE, PEARSON, SEGALOFF (1975) versuchten aufgrund der Tatsache, daß Patientinnen mit langem freien Intervall besser auf endokrine Therapie ansprechen, eine Korrelation zwischen freiem Intervall und Höhe des Rezeptorgehaltes nachzuweisen.

Einen entsprechenden Trend beobachtete er bei 85 Patientinnen. Je länger das freie Intervall war, desto eher zeigten sie positive Östrogenrezeptorbefunde.

Da Mc GUIRE in dieser Studie jedoch wiederum keine Korrelation zwischen Rezeptorgehalt und Lymphknotenbefall feststellen konnte, den er für prognostisch sehr bedeutsam hielt, bezweifelte er eine eigenständige prognostische Bedeutung des Rezeptorbefundes.

In den folgenden Jahren, nachdem ein Überblick über größere Patientenkollektive möglich geworden war, wurden immer mehr Untersuchungen bekannt, die zum Teil doch erhebliche Unterschiede zwischen rezeptorpositiven und - negativen Tumoren nachweisen konnten.

Dabei zeigte sich eine Erhöhung der Überlebenszeit bei rezeptorpositiven Tumoren (WALT et al. 1976) und entsprechend eine Verlängerung des freien Intervalls (CHEIX et al. 1976, HARTVEIT et al. 198o, LIPPMAN et al. 198o).

Auch eine Korrelation mit der Ansprechrate auf Chemotherapie wurde nachgewiesen (FLETCHER et al. 1978, LIPPMANN et al. 198o).

Diese Zusammenhänge von Hormonrezeptorbefund und Langzeitprognose beim Mammakarzinom konnten in vorliegenden Untersuchungen an einem Patientenkollektiv von 176 Fällen, wenn auch ohne Signifikanz, bestätigt werden.

7. Zusammenfassung

Dieser Studie liegen die Daten von 176 Patientinnen zugrunde, die in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen im Zeitraum 1973 - 1980 wegen Mammakarzinom operiert worden waren.

Die Ergebnisse der Östrogenrezeptoranalyse wurden mit den klinischen Daten korreliert und versucht, Aussagen über deren prognostische Bedeutung zu gewinnen.

Hierbei ergaben sich folgende wesentliche Feststellungen:

1. Bei differenzierteren Karzinomen wie Adeno- und medullärem Karzinom (nicht Milchgangskarzinom) liegt meist ein rezeptorpositiver Befund vor. Es zeigt sich damit eine Korrelation von Rezeptorstatus und histologischem Befund.

2. Bei Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der Operation treten im weiteren Verlauf bei rezeptornegativem Befund häufiger Metastasen auf als bei rezeptorpositivem Befund.

3. Rezeptorpositive Karzinome metastasieren häufiger in den Knochen und rezeptornegative setzen häufiger viszerale Metastasen.

4. Es zeigten sich Trends zuungunsten der rezeptornegativen Karzinome hinsichtlich freiem Intervall und Überlebenszeit.

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADAIR, F.E., MELLORS, R.C., FARROW, J.H., WOODHARD, H.Q., ESSHER, G.C., URBAN, J.A.:
The Use of the Estrogens and Androgens in Advanced Mammary Cancer.
J. Amer. med. Ass. 14o, 1949, 1193 - 12oo.

2. ALBERTINI, A. von: Histologische Geschwulstdiagnostik
Stuttgart, Thieme 1955.

3. ALLEGRA, J., LIPPMAN, M.E., et al.: An Association between Steroid Hormone Receptors and Response to Cytotoxic Chemotherapy in Patients with Metastatic Breast Cancer.
Cancer Research 38, 1978, 4299 - 43o4.

4. BEATSON, G.T.,: On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases.
Lancet, II, 1896, 1o4 - 1o7 und 162 - 165.

5. BECKER, G. und TOBIES-LEHMANN, M.A.: Metastasensuche bei Mammakarzinom - postoperatives Staging und Langzeitüberwachung.
Klinikarzt 6, 1977, 578 - 584.

6. BLOCK, G.E., JENSEN, E.V., and POLLEY, T.Z.: The Prediction of Hormonal Dependency of Mammary Cancer.
Ann. Surgery 182, 1975, 342 - 35o.

7. BLOOM, H.J.G., and RICHARDSON W.W.: Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer. A Study of 14o9 Cases of which 359 Have Been Followed for 15 Years.
Brit. J. Canc. 11, 1957, 359 - 377.

8. BUB, P.: Östrogenrezeptoren beim Mammkarzinom. Eine klinische Studie. Inaugural Dissertation Tübingen 1980.

9. CARTER, S.K.: Chemotherapy of Breast Cancer: Current Status. In: Breast Cancer: Trends in Research and Treatment. HEUSON, J.C., MATTHEIEM, W.H., ROSENCWEIG, M. (eds.) New York: Raven Press 1976, 193 - 215.

10. CHEIX, F. et al.: Cancer du sein opérable: valeur pronostique du nombre des récepteurs d'estradiol. Rapport préliminaire. Nouv. Presse Méd. 13, 1980, 933 - 935.

11. CHESTER, Z., FEHERTY, P., KELLIE, A.E. and RALPHS, D.N.L.: Estrogen Receptor in Primary Breast Tumors in Relation to the Stage and Progression of the Disease. In: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. Mc GUIRE, W.L. (ed.) New York Raven Press 1975.

12. COOPER, A.P.: The Principles and Practice of Surgery: Founded on the Most Extensive Hospital and Private Practice, During a Period of Nearly 50 Years; With Numerous Plates, Illustrative Both of Healthy and Diseased Structures. London, E. Cox, Vol. 1, 1836, P. 333.

13. ELWOOD, J.M., GODOLPHIN, W.: Oestrogen Receptors in Breast Tumours: Associations with Age, Menopausal Status and Epidemiological and Clinical Features in 735 Patients. Br. J. Canc. 42 (5), 1980, 635 - 644.

14. E.O.R.T.C. BREAST CANCER COOPERATIVE GROUP:
Standards for the Assessment of Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Europ. J. Cancer 9, 1973, 379 - 381.

15. FISHER, B.: Surgery of Primary Breast Cancer.
In: Breast Cancer: Advances in Research and Treatment.
Mc GUIRE (ed.)
New York Plenum Press Vol 1, 1977, 1 - 42.

16. FLETCHER, W.S., LEUNG, B.S., DAVENPORT, C.E.:
The Prognostic Significance of Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Am. J. Surgery 135, 1978, 372 - 374.

17. FRENNING, D.H., KENNEDY, B.J., VOSIKA, J., et al.:
Correlation of Estrogen Receptors and Response to Chemotherapy in Advanced Breast Cancer. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (Abstract C-162)
Washington DC, April 1978.

18. FRENTZEL-BEYME, R., LEUTNER, R., WAGNER, G., WIEBELT, H.: Krebsatlas der Bundesrepublik Deutschland.
Springer 1979.

19. GÖRLICH, M., und HEISE, E.: Estradiol Receptor Activity in Tissues of Human Breast Cancer.
Arch. Geschwulstforschung 45/5, 1975, 444 - 452.

2o. GRUNDMANN, E. und NIENHAUS, H.:
Zur Pathologie des Mammakarzinoms.
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D.(ed.)
Stuttgart Thieme 1978.

21. HAMELMANN, H., DELTZ, E., et al.:
Die chirurgische Behandlung des primären Mammakarzinoms.
Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 4, 1981, 18o - 184.

22. HANDLEY, R.S.: The Technic and Results of Conservative Radical Mastectomy.
Prog. Clin. Cancer 1, 1965, 462 - 47o.

23. HARTVEIT, F., MAARTMANN-MOE, H., STOA, K.F., et al.:
Early Recurrence in Estrogen Receptor Negative Breast Carcinomas.
A Preliminary Report.
Acta Chir. Scandin. 146/2, 198o, 93 - 95.

24. HENDERSON, I.C., CANELLOS, G.P.: Cancer of the Breast.
New England J. of Medicine 3o2, 198o, 17 - 3o und 78 - 9o.

25. HEUSON, J.C., LECLERQ, G., LONGEVAL, E., DEBOEL, M.C., MATTEIEM, W.H., HEIMANN, R.:
Estrogen Receptors: Prognostic Significance in Breast Cancer.
In: Estrogen Receptor in Human Breast Cancer
Mc GUIRE, W.L., CARBONE, P. and VOLLMER, E.P. (ed.)
New York Raven Press 1975, 52 - 72.

26. HEUSON, J.C. and LECLERQ, G.: Significance of Tissue Estrogen Receptors in the Strategy of Breast Cancer Treatment.
Arch. Geschwulstforschung 45, 1975, 417 - 422.

27. HUGGINS, C.B., BERGENSTAL, D.M.: Surgery of Adrenals.
JAMA 147, 1951, 1o1.

28. HUGGINS, C. and BERGENSTAL, D.M.: Inhibition of Human Mammary and Prostatic Cancers by Adrenalectomy. Cancer Research 12, 1952, 134.

29. JENSEN, E.V., De SOMBRE, E.R. and JUNGBLUT, P.W.: Estrogen Receptors in Hormone-Responsive Tissues and Tumors. In: Endogenous Factors Influencing Host-Tumor Balance. WISSLER, R.W., DAO, T.L., WOOD, S.jun. Chicago, University of Chicago Press, 1967, pp 15 - 3o.

3o. JENSEN, E.V., SUZUKI, T., KAWASHIMA, T. et al.: A Two Step Mechanism for the Interaction of Estradiol with Rat Uterus. Proc. Nati. Acad. Sci. 59, 1967, 632.

31. JENSEN, E.V., BLOCK, G.E., SMITH, S. et al.: Estrogen Receptors and Breast Cancer Response to Adrenalectomy. National Cancer Institute Monograph Washington DC, US Government Printing Office, 1971, p55.

32. JONAT, W., MAASS, H.: Some Comments on the Necessity of Receptor Determination in Human Breast Cancer. Cancer Research 38, 1978, 43o5 - 43o6.

33. JUNGBLUT, P.W., HUGHES, S., HUGHES, A. and WAGNER, R.K.: Evaluation of Various Methods for the Assay of Cytoplasmatic Oestrogen Receptors in Extracts of Calf Uteri and Human Breast Cancers. Acta Endocr. 7o, 1972, 185 - 195.

34. JUNGBLUT, P.W., HUGHES, A., SIERRALTA, W.and WAGNER, R.K.: A Proposal for Assessment of Hormone Sensivity and Consequent Endocrine Therapy of Breast Cancer. Europ. J. of Cancer 13, 1977, 12o1 - 12o2.

35. JUNGI, W.F., SENN, H.J.: Prognoseverbesserung durch adjuvante postoperative Chemotherapie des operierten Mammakarzinoms.
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.)
Stuttgart, Thieme-Verlag, 1978.

36. KEES, A., BIEGLMAYER, C., JAKESZ, R., KOLB, R., MOSER, K., REINER, H., REINER, G., SPONN, J.: Östrogenrezeptorstatus beim operablen Mammakarzinom und seine Beziehungen zum Frührezidiv.
21. Chirurgentagung, Wien 1980.

37. KIANG, D.T., KENNEDY, B.J.: Tamoxifen (Antiestrogen) Therapy in Advanced Breast Cancer.
Ann. Intern. Med. 87, 1977, 687 - 690.

38. KIANG, DT. et al.: Estrogen Receptors and Responses to the Chemotherapy and Hormonal Therapy in Advanced Breast Cancer.
New Engl. J. Med. 299, 1978, 1330.

39. KINDERMANN, G., OBER, K.G.: Radikalitätseinschränkungen bei der chirurgischen Behandlung des Mammakarzinoms.
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.)
Stuttgart, Thieme-Verlag 1978, 104 - 115.

40. KING, R.J.B.: Analysis of Estradiol and Progesterone Receptors in Early and Advanced Breast Tumors.
Cancer 46, 1980, 2818 - 2821.

41. KNIGHT, W.III, LIVINGSTON, R.B., GREGORY, E.J., Mc GUIRE, W.L.: Absent Estrogen Receptor and Increased Recurrence Rate in Breast Cancer.
Proc. Am. Assoc. Cancer Res. of the Am. Soc. Clin. Oncol.,1977, p. 271.

42. KNIGHT, W.A. et al.: Estrogen Receptor as an Independent Prognostic Factor for Early Recurrence in Breast Cancer.
Cancer Res. 37, 1977, p. 4669.

43. KOSLOWSKI, L., DURST, J.: Die operative Behandlung von Brustdrüsenerkrankungen.
In: Chirurgische Operationslehre. BREITNER (ed.) Band II, Kapitel 4, S. 12 ff.
Wien-Innsbruck, Verlag Urban & Schwarzenberg, 1955.

44. KUMMER, D., BUSTAMANTE, I.: Östrogenrezeptoren beim Mammakarzinom. Eine klinische Studie.
21. Chirurgentagung, Wien 198o.

45. LECLERQ, G., HEUSON, J.C., DEBOEL, M.C., LEGROS, N., LONGEVAL, E. and MATTEIEM, W.H.:
Estrogen and Progesterone Receptors in Human Breast Cancer.
In: Progesterone Receptors in Normal and Neoplastic Tissues.
Progress in Canc. Res. and Therapy. Mc GUIRE (ed.)
New York Raven Press, Vol. 4, 1975.

46. LEONHARDT, A.: Programmierte und standardisierte Mammakarzinomnachsorge.
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.)
Stuttgart, Thieme-Verlag, 1978, 116 - 123.

47. LIMBURG, H., BRACHETTI, A.: Zur adjuvanten Chemotherapie des Mammakarzinoms. (Vorläufige Mitteilung über ein neues Therapiemodell).
In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.)
Stuttgart, Thieme-Verlag, 1978, 15o - 153.

48. LIPPMAN, M.E., OSBORNE, C.K., KNAZEK, R. and YOUNG, N.:
In Vitro Model Systems for the Study of Hormone-Dependent Human Breast Cancer.
N. Engl. J. Med. 296, 1977, 154 - 159.

49. LIPPMAN, M.E. et al.: The Relation between Estrogen Receptors and Response Rate to Cytotoxic Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer.
N. Engl. J. Med. 298, 1978, p. 1223.

5o. LOESER, A.A.: Male Hormone in the Treatment of Breast Cancer.
Acta Un. Int. Cancr. 4, 1939, p. 1223.

51. LOWRY, O.H., ROSENBROUGH, N.H., FARR, A.L. and RANDALL, R.J.:
Protein Measurement with the Follin Phenol Reagent.
J. Biol. Chem. 193, 1951, 265 - 275.

52. Mc CARTY, K.S., BARTON, T.K., FETTER, B.F. et al.:
Correlation of Estrogen and Progesterone Receptors with Histologic Differentiation in Mammary Carcinoma.
Cancer 46, 198o, 2851 - 2858.

53. Mc GUIRE, W.L.: Current Status of Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Cancer 36, 1975, 638 - 644.

54. Mc GUIRE, W.L., PEARSON, O.H., SEGALOFF, A.:
Predicting Hormone Responsiveness in Human Breast Cancer.
In: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Mc GUIRE, W.L. et al. (eds.)
New York Raven Press 1975, pp 17 - 3o.

55. Mc GUIRE, W.L., CARBONE, P.P., VOLLMER, E.P.: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
New York Raven Press 1975.

56. Mc GUIRE, W.L., CARBONE, P.P., SEARS, M.E. et al.:
Estrogen Receptors in Human Breast Cancer:
An Overview.
In: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Mc GUIRE, CARBONE, VOLLMER (eds.).
New York Raven Press 1975.

57. Mc GUIRE, W.L., HORWITZ, K.B., PEARSON, O.H. et al.:
Current Status of Estrogen and Progesterone
Receptors in Breast Cancer.
Cancer 39, 1977, 2934 - 2947.

58. Mc GUIRE, W.L.: Steroid Receptors in Human Breast Cancer.
Cancer Res 1978, 38, 4289 - 4291.

59. Mc GUIRE, W.L., HORWITZ, K.B., ZAVA, D.T., GAROLA, R.E.,
CHAMNESS, G.C.: Progress in Endocrinology
and Metabolism.
Hormones in Breast Cancer: Update 1978.
Metabolism 27, 1978, 487 - 5o1.

6o. MAASS, H., JONAT, W.: Endokrine Behandlungsverfahren beim
Mammakarzinom.
MD- GBK Nr. 3o, 198o, 23 - 26.

61. MAASS, H., ENGEL, B., NOWAKOWSKI, H., STOLZENBACH, G.
and TRAMS, G.: Steroid Hormone Receptors
in Human Breast Cancer and Clinical Correlatio
Arch. Geschwulstforschung 45, 1975, 423 - 429.

62. MEYER, J.S., RAO, B.R., STEVENS, S.C. et al.:
Low Incidence of Estrogen Receptor in Breast
Carcinomas with Rapid Rates of Cellular
Replication .
Cancer 4o, 1977, 229o - 2298.

63. MILLIS, R.R.: Correlation of Hormone Receptors with
Pathological Features in Human Breast Cancer.
Cancer 46, 198o, 2869 - 2871.

64. NAGEL, G.A., WANDER, H.E.: Metastasierende Mammakarzinome. Deutsches Ärzteblatt 9, 1981, 399 - 4o2.

65. NOLTENIUS, H.: Systematik der Onkologie. Verlag Urban & Schwarzenberg 1981.

66. NOWAKOWSKI, H.: Zur Hormontherapie des Mammakarzinoms. In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.) Stuttgart Thieme-Verlag, 1978, 174 - 179.

67. OESER, H., KOEPPE, P.: Krebs-Schicksal oder Verschulden? Stuttgart, Thieme-Verlag, 1979.

68. OESER, H., KOEPPE, P.: Das Mammakarzinom: Folgerungen aus seiner Altersbeziehung. MD-GBK, Nr. 3o, 198o, 9 - 11.

69. PATEY, D.H., DYSON, W.H.: The Prognosis of Carcinoma of the Breast in Relation to the Type of Operation Performed. Brit. J. Cancer 2, 1948, p 7.

7o. PHILIBERT, D., RAYNAUD, J.P.: Progesterone Binding in the Immature Mouse and Rat Uterus. Steroids 22, 1973, 89 - 98.

71. RICH, M.A. et al.: Prognostic Value of Estrogen Receptor Determinations in Patients with Breast Cancer. Cancer Res. 38, 1978, 4296.

72. SCARFF, R.W., TORLONI, H.: Histological Typing of Breast Tumours. International Histological Classification of Tumours. WHO Nr. 2, 1968, Roto-Soday SA, Geneva.

73. SCHEURLEN, H., HENNINGSEN, B., KUTTIG, H.: Mammakarzinom-Nachbestrahlung. (Heidelberger Strahlentherapie-Studie) In: Behandlung und Nachbehandlung des Mammakarzinoms. SCHMÄHL, D. (ed.) Stuttgart, Thieme-Verlag, 1978, 1o2 - 1o3.

74. SCHINZINGER, A.: Über Carcinoma mammae.
Verh. Dtsch. Ges. Chir. 18, 1889, S. 28.

75. SCHOTTENFELD, D., BERG, J.: Incidence of Multiple Primary Cancers.
IV. Cancer of the Female Breast and Genital Organs.
J. Nat. Cancer Inst. 46, 1971, 161 - 17o.

76. SINGHAKOWINTA, A., POTTER, H.G., BUROKER, T.R., SAMAL, B., BROOKS, S.C., VAITKEVICIUS, V.K.:
Estrogen Receptor and Natural Course of Breast Cancer.
Ann. Surg. 183, 1976, 84 - 88.

77. SINGHAKOWINTA, A., SAUNDERS, D.E., BROOKS, S.C., SAMAL, B., VAITKEVICIUS, V.K.: Clinical Application of Estrogen Receptor in Breast Cancer.
Cancer 46, 198o, 2932 - 2938.

78. SKIPPER, H.E.: Kinetics of Mammary Tumor Cell Growth and Implications for Therapy.
Cancer 28, 1971, 1479 - 1499.

79. SUSEMIHL, D.: Tumor-Klassifikation nach dem TNM-System.
Fortschr. Med. 93, 1975, 1759 - 1763.

8o. TAYLOR, R.W., BRUSH, M.G., KING, R.J.B.:
3. Internationaler Kongreß über Steroidhormone.
Hamburg 197o.

81. UICC Illustrated Tumor Nomenclature
Springer-Verlag, 1974.

82. WAGNER, R.K.: Characterization and Assay of Steroid Hormone Receptors and Steroid-Binding Serum Proteins by Agar Gel Electrophoresis at Low Temperature.
Hoppe-Seylers Z. Physiol. Chemie 353, 1972, 1235 - 1245.

83. WALT, A.J., SINGHAKOWINTA, A. et al.: The Surgical Implications of Estrophile Protein Estimations in Carcinoma of the Breast.
Surgery 8o, 1976, 5o6 - 512.

84. WITTLIFF, J.: Steroid Receptor Interactions in Human Breast Carcinoma.
Cancer 46, 198o, 2953 - 296o.

Herrn Prof. Dr. D. Kummer danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und seine verständnisvolle und hilfsbereite Betreuung.

Ebenso gilt mein Dank den Damen und Herren des Archivs der chirurgischen Universitätsklinik und des Strahleninstituts, sowie allen, die mich bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Lebenslauf

Am 28.5.1957 wurde ich als erste Tochter des Verwaltungsangestellten Paul Scheffold und seiner Ehefrau Luzie Klara geb. Dangelmaier in Ehingen/Donau geboren.

Von 1964 - 1967 besuchte ich die Grundschule in Ehingen. Die weitere schulische Ausbildung erhielt ich am Gymnasium Ehingen und in der Zeit von April bis Dezember 197o an der Westville Girls'High School, Durban, Republik Südafrika. 1976 legte ich die Reifeprüfung in Ehingen ab.

Zum Wintersemester 1976/77 nahm ich in Tübingen das Studium der Wirtschaftswissenschaften auf und wechselte dann im Sommersemester 1977 zur Medizinischen Fakultät. Nach dem Physikum wurde ich als Stipendiat beim Cusanuswerk aufgenommen.

Zum Beginn des Praktischen Jahres wechselte ich im Juli 1982 zur Universität Freiburg und arbeitete in den Städt. Krankenanstalten Villingen-Schwenningen, wo ich auch am 21. Oktober 1983 das 3. Staatsexamen ablegte.

Ich bin verheiratet mit dem Kinderarzt Dr. med. Franz Peter Keulen.